

Aus dem Bundesgesundheitsamt
Institut für Veterinärmedizin
(Robert von Ostertag-Institut)
B e r l i n

Leiter: Ltd. Dir. und Prof. Dr. D. Großklaus

Übertragbare Antibiotikaresistenz
bei Salmonella-Isolierungen
aus den Jahren 1961 und 1970/71

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Vaclav Sebek
Tierarzt aus Franzensbad

Berlin 1973
Journal-Nr. 804

Aus dem Bundesgesundheitsamt
Institut für Veterinärmedizin
(Robert von Ostertag-Institut)
B e r l i n

Leiter: Ltd. Dir. und Prof. Dr. D. Großklaus

Übertragbare Antibiotikaresistenz
bei Salmonella-Isolierungen
aus den Jahren 1961 und 1970/71

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Vaclav Sebek
Tierarzt aus Franzensbad

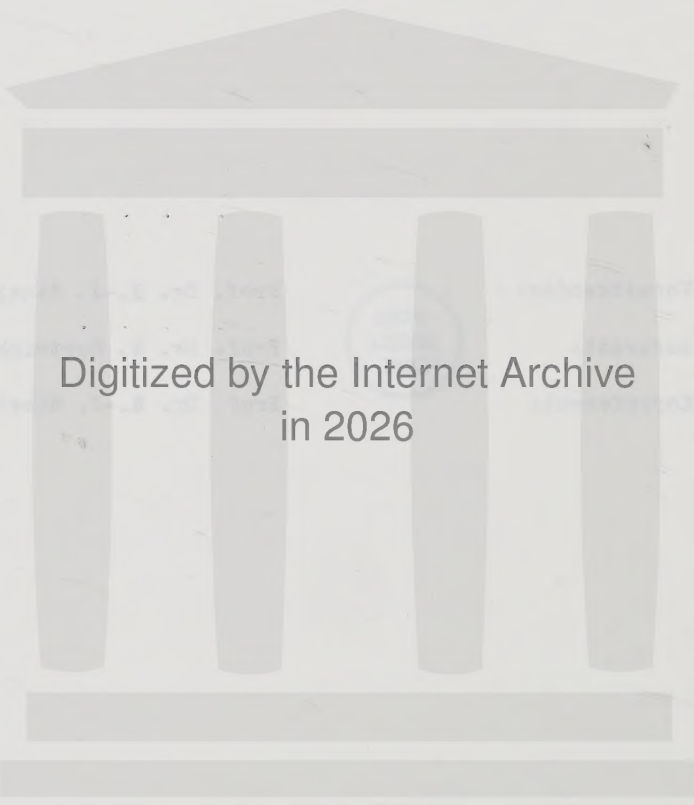
Berlin 1973
Journal-Nr. 804



Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender:	Prof. Dr. H.-J. Sinell
Referent:	Prof. Dr. H. Hartwigk
Korreferent:	Prof. Dr. H.-J. Sinell

Tag der Promotion: 14.2.73



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543105_0031

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	7
A. LITERATURÜBERSICHT	8
1. Die gegenwärtige Verbreitung von Salmonellen in der Welt	8
2. Das Vorkommen von Salmonellen in der BRD	9
3. Die Problematik der Salmonellosebekämpfung	11
3.1. Die Aufgabe der Veterinärhygiene auf dem Gebiet der Salmonellosen	11
3.2. Welche prophylaktischen Möglichkeiten gibt es?	14
3.3. Die Therapie der Salmonellosen und die mit ihr verbundenen Schwierigkeiten	15
4. Die bakterielle Antibiotikaresistenz	16
4.1. Der Stand der Kenntnisse auf dem Gebiet der Antibiotikaresistenz vor Entdeckung der infektiösen Resistenz	16
4.1.1. Die primäre und sekundäre Resistenz	16
4.1.2. Das Wesen der erworbenen Resistenz	17
4.1.3. Die Dauerhaftigkeit der erworbenen Resistenz	18
4.1.4. Die Übertragung von genetischen Informationen	18
5. Die Entdeckung der infektiösen Resistenz	21
5.1. Die ersten Beobachtungen einer Mehrfach- resistenz	21
5.2. Die Struktur der R-Faktoren	22
5.3. Beziehungen zwischen R-Faktoren und ande- ren extrachromosomalen Genenträgern	24
5.4. Die Übertragung von R-Faktoren	25
5.5. Eliminierung von R-Faktoren	28
5.6. Die Häufigkeit des Vorkommens von R-Faktoren	29

	Seite
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
I. Material und Methoden	33
1. Material	33
2. Methoden	33
II. Ergebnisse	35
1. Vergleich der Antibiotikaresistenz bei Salmonellen 1961 und 1970/71	35
2. Vorkommen der Resistenz bei den einzelnen Serotypen	36
3. Herkunft der resistenten S. typhimurium- Stämme (Volltyp)	38
4. Herkunft der resistenten S. typhimurium- Var. copenhagen-Stämme	39
5. Herkunft der 1970/71 isolierten resisten- ten S. panama-Stämme	40
6. Vorkommen und Häufigkeit einzelner Resi- stenzdeterminanten	41
7. Häufigkeit von Mono- und Mehrfach- resistenzen	42
8. Die Verteilung von Resistenzdeterminanten bei resistenten Salmonella-Stämmen	43
9. Kombinationen von Resistenzdeterminanten bei resistenten S. typhimurium (Volltyp)- Stämmen von 1970/71	43
10. Kombinationen von Resistenzdeterminanten bei S. panama-, S. saint-paul- und S. heidelberg-Stämmen von 1970/71	45
11. Resistenzspektrum bei einigen Serotypen von 1970/71	46
12. Übertragbarkeit der Antibiotikaresistenz bei den einzelnen Serotypen	48

	Seite
III. Diskussion	50
1. Wie hoch ist der Anstieg der Antibiotika-resistenz bei Salmonella-Stämmen aus Tiermaterial in den letzten 10 Jahren?	51
2. Werden alle Serotypen von diesem Anstieg gleichermaßen betroffen?	52
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Resistenzquote und der Herkunft der Stämme?	54
4. Gegen welche Antibiotika tritt die Resistenz bevorzugt auf?	56
5. Wie hoch ist der Anteil mehrfachresistenter Stämme?	57
6. Zu welchem Prozentsatz wird die Antibiotikaresistenz durch R-Faktoren kontrolliert?	58
7. In welchem Zusammenhang steht die Verwendung von Antibiotika zur Verbreitung von R-Faktoren?	59
8. Gibt es Mittel und Methoden zur Eliminierung von R-Faktoren?	64
C. ZUSAMMENFASSUNG	67
LITERATURVERZEICHNIS	69

E I N L E I T U N G

Die Salmonellose gilt gegenwärtig als eine der wichtigsten Zoonosen sowohl in der Bundesrepublik Deutschland als auch im Ausland. Sie bedroht die Gesundheit der Menschen und verursacht beträchtliche Schäden in der tierischen Produktion. Die weltweite Verbreitung von Salmonellen, ihr praktisch ubiquitäres Vorkommen sowie die hohe Serotypenzahl und das bunte Spektrum von Tieren, die ansteckungsfähig sind, verdeutlichen die Kompliziertheit der epizootologischen Lage. Es handelt sich also um eine verwickelte Problematik, die gleichermaßen die Human- wie auch die Veterinärmedizin betrifft.

Bei der Bekämpfung von Salmonella-Infektionen tauchen seit den letzten 10 - 12 Jahren neue Probleme auf, die trotz ausgezeichneter diagnostischer Möglichkeiten die epidemiologische Lage komplizieren.

Ein solches Problem stellt die Resistenz der Salmonellen gegenüber zahlreichen Substanzen dar. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Antibiotikaresistenz und die Ursachen ihrer Entstehung. Aufgrund früherer Beobachtungen versuchte man das Auftreten der Antibiotikaresistenz als Ergebnis entweder einer spontanen Chromosomenmutation oder eines genetischen Austausches von chromosomalen Resistenz-Genen zu erklären.

Neue Forschungen wiesen jedoch auf die Existenz einer neuen Art bakterieller Resistenz hin, der sogenannten infektiösen, übertragbaren Resistenz.

Zur Klärung der Frage der Antibiotikaresistenz von Salmonellen, ihrer Übertragbarkeit und ihrer Entwicklung in den letzten 10 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland soll diese Arbeit beitragen.

A. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1. Die gegenwärtige Verbreitung von Salmonellen in der Welt

Während in Europa, USA und anderen Ländern mit hochentwickeltem Gesundheitswesen und Veterinär-Gesundheitsdienst große Mühe darauf verwendet wird, die Salmonellosen unter Kontrolle zu bringen, wird diesen in anderen Teilen der Welt nicht solche Bedeutung beigemessen, vor allem der manchmal sehr schwierigen allgemeinen Seuchenlage wegen. So können wir uns über die Verbreitung von Salmonellen in diesen Ländern aufgrund von sporadischen Meldungen nur ein ungefähres Bild machen. Daß der Grad der Durchseuchung von Menschen, Tieren und Lebensmitteln beträchtlich sein wird, können wir einerseits aus verschiedenen Veröffentlichungen (BOCKEMÜHL, 5) entnehmen, andererseits bestätigen diese Vermutungen Isolierungen aus eingeführten Lebens- und Futtermitteln (NOVOTNY, 35; DUBEN, 13).

In Anbetracht der Tatsache, daß bis heute ca. 1500 Salmonella-Serotypen festgestellt worden sind, werden in einzelnen Ländern unterschiedlich bunte Serotypen-Garnituren gefunden (BOCKEMÜHL, 5).

Es soll jedoch nicht der Eindruck erweckt werden, das Unheil käme aus der "dritten" Welt. Auch in Europa ist eine ansteigende Tendenz der Isolierungen zu beobachten. Dieser Anstieg ist einerseits bei Serotypen, wie *S. typhimurium*, *S. dublin*, *S. cholerae-suis*, *S. enteritidis* zu verzeichnen, andererseits aber auch bei den sogenannten "exotischen" Typen (POCURRELL, GAINES, MERCER, 40; SOJKA et al., 47; MEUSZYNSKI, 33; KAZMAR, ASTEROVA, 20; ZAGAEVSKIJ, 52).

Zu der Frage, wie es zur Verbreitung von Salmonellen kommt, muß gesagt werden, daß dies durch verschiedene Faktoren verursacht wird. Die menschlichen Infektionen (Enteritis infectiosa) werden durch Fehler in der Herstellung, Verarbeitung

und Zubereitung von Lebensmitteln verursacht, wobei entweder infiziertes Material verarbeitet wird oder das Lebensmittel während der Herstellung durch latent infizierte Personen oder aus der Umgebung kontaminiert wird. Bei den Infektionen von Tieren handelt es sich meistens um eine Verschleppung entweder durch Futtermittel oder Zukauf von Salmonellenträgern (KAZMAR, 20; DUBEN, 13; PIETZSCH, 38).

2. Das Vorkommen von Salmonellen in der BRD

1958 wurde eine Zentralstelle in der Abteilung für Veterinärmedizin des Bundesgesundheitsamtes Berlin eingerichtet, deren Aufgabe in der Erforschung und Registrierung der Salmonellosen der Tiere sowie ihres Vorkommens in Lebens- und Futtermitteln in der BRD einschließlich Berlin (West) besteht.

Im Jahresbericht 1970 berichten PIETZSCH und BULLING (39) über den aktuellen Stand der Verbreitung von Salmonellen bei Tieren, tierischen Lebens- und Futtermitteln in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin (West). Insgesamt wurden im Jahre 1970 von der veterinärmedizinischen Salmonella-Zentrale des BGA Berlin 10 399 Salmonella-Isolierungen erfaßt, was einen Anstieg um knapp 7 % gegenüber dem Jahre 1969 bedeutet.

In der Abb. 1 können wir den Verlauf des Vorkommens von Salmonella-Infektionen bei den wichtigsten Nutztieren und Futtermitteln in der BRD in den Jahren 1961 - 1970 verfolgen:

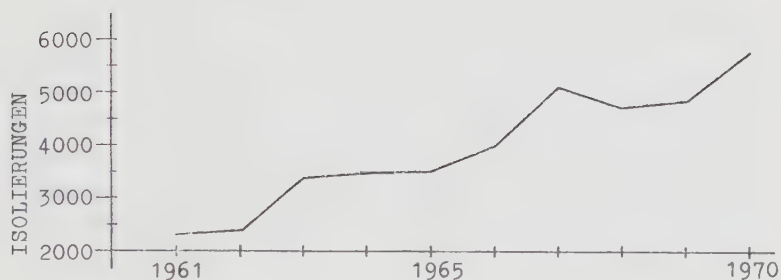


Abb. 1 (Nach PIETZSCH und BULLING)

Auskunft über die Entwicklung des Typenspektrums in dieser Zeitspanne gibt die Abb. 2:

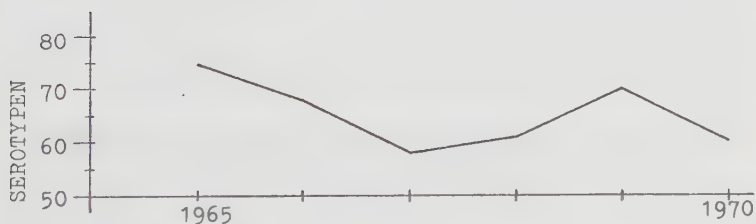


Abb. 2 (Nach PIETZSCH und BULLING)

Aus diesen beiden Abbildungen ist ersichtlich, daß die Zahl der Isolierungen von ansteigendem Trend gekennzeichnet ist, während die Zahl der Typen eher eine schwach rückläufige Tendenz aufweist.

Ungefähr 10 % aller im Jahre 1970 differenzierten Stämme wurden aus Lebens- und Futtermitteln isoliert. Aus diesen Befunden lassen sich jedoch nur annähernde Rückschlüsse auf die tatsächliche Infektionsquote ziehen. Die genaue Befallsquote der Lebensmittel läßt sich auch durch Vergleich mit der bekanntgewordenen Zahl von Lebensmittelvergiftungen beim Menschen nicht bestimmen, da diese aufgrund der nicht schwerwiegenden klinischen Symptome oft nicht als Salmonellosen diagnostiziert werden. Außerdem entspricht der Schwerpunkt der menschlichen Salmonellosen hinsichtlich der Erregertypen nicht dem der tierischen Salmonellosen (ANDERS, 1).

Schon aufgrund dieser kurzgefaßten Aufzeichnung des gegenwärtigen Standes der Salmonella-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland ist die Notwendigkeit von wirksamen Gegenmaßnahmen zu erkennen.

3. Die Problematik der Salmonellosebekämpfung

3.1. Die Aufgabe der Veterinärhygiene auf dem Gebiet der Salmonellosen

Die Aufgaben der Veterinärhygiene auf dem Gebiet der Salmonellosen haben gegenwärtig drei Schwerpunkte:

- a) Salmonella-Infektionen beim Rind und Schwein
- b) Salmonella-Infektionen beim Geflügel
- c) Verseuchung von Futtermitteln durch Salmonellen

a) Die Salmonella-Infektionen beim Rind und Schwein sind zur Zeit von großer wirtschaftlicher und hygienischer Bedeutung. Gegenüber dem Jahr 1969 stieg die Anzahl der Isolierungen beim Rind und Schwein im Jahre 1970 von 1625 auf 1946 und von 795 auf 1128 (PIETZSCH, BULLING, 39). Lediglich beim Kalb ging die Zahl der Isolierungen etwas zurück.

Eine der wichtigsten Ursachen dieser Steigerungen sind so-

wohl beim Rind als auch beim Schwein verseuchte Bestände, die sich besonders auf Norddeutschland konzentrieren. PIENING und WERMERSSEN (37) stellten fest, daß die Infektion hauptsächlich durch Dauerausscheider übertragen wird.

Ausländische Futtermittel sind dagegen für die Epidemiologie von *S. dublin* ohne Bedeutung (PIETZSCH, BULLING, 39). Inwiefern sich an der Verbreitung von Salmonellen Ratten, Mäuse und Sperlinge beteiligen können, ist schwer abzuschätzen. Es wurde jedoch festgestellt (MÜLLER, 34), daß diese Tiere in verseuchten Gegenden zu einem hohen Prozentsatz salmonellapositiv sind. EDEL et al. (14) nehmen an, daß auch Fliegen diese Infektion verschleppen können.

Hieraus kann der Schluß gezogen werden, daß die Form der gegenwärtigen Salmonellosebekämpfung nicht wirksam genug ist. Deswegen schlagen PIENING und WERMERSSEN vor, alle ungeklärten Todesfälle bei Kälbern und Rindern bakteriologisch zu untersuchen und gleichzeitig einen Tierarzt zu beauftragen, die epidemiologischen Zusammenhänge an Ort und Stelle zu überprüfen. Durch dieses Verfahren würden die Ausscheider besser erfaßt und durch ihre Ausmerzung die Salmonella-Infektionen reduziert, eventuell weitgehend getilgt werden können.

b) Salmonella-Infektionen beim Geflügel

Als besonders problematisch erweist sich die Salmonellose des Geflügels, weil es sich dabei zumeist um latente Infektionen handelt. Gegenüber dem Jahr 1969 kam es beim Geflügel (einschließlich Tauben) im Jahre 1970 zur Erhöhung sowohl der Zahl der Typen als auch der Isolierungen (PIETZSCH, BULLING, 39). Die Zahl der isolierten Serotypen stieg von 25 auf 30, die fast 22 %ige Steigerung der Isolierungen kam durch eine Erhöhung der *S. gallinarum-pullorum*- und *S. enteritidis*-Befunde zustande.

Bei den Eiprodukten kam es im Jahre 1970 zur Steigerung der Isolierungen auf das Fünffache im Vergleich zu 1969.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß beim Geflügel im Gegensatz zum Rind oder Schwein strengere Untersuchungen auf Salmonellen nur wenig Sinn haben und daß die Bekämpfung nach PIETZSCH (38) in folgenden Maßnahmen beruhen soll: "Die Infektionsquellen in der Produktionskette vom Brutei bis zum brut- und kochfertigen Schlachtgeflügel zu ermitteln, um sie wirksam verstopfen zu können." Dies sollte vor allem auf dem Gebiet der Geflügelschlacht- und Transporthygiene geschehen, wobei die Garantie des salmonellenfreien Futters eine grundsätzliche Bedingung wäre.

c) Verseuchung der Futtermittel durch Salmonellen

Die kontaminierten Futtermittel spielen eine nicht unbedeutende Rolle hauptsächlich beim Einschleppen der Salmonelleninfektionen in die noch nicht verseuchten Gegenden.

Über die Salmonella-Isolierungen in ausländischen Futtermitteln tierischen Ursprungs in den letzten Jahren berichten PIETZSCH (38) und PIETZSCH und BULLING (39) in Jahresberichten des BGA Berlin. Nach ihren Angaben stiegen die Isolierungen bis zum Jahre 1964, dann gingen sie etwas zurück und stagnieren zur Zeit. Für die Futtermittel ist die Vielfalt der isolierten Serotypen charakteristisch. Beachtenswert ist auch die Tatsache, daß die Salmonella-Typen, die den Schwerpunkt der Isolierungen von Tieren darstellen, namentlich *S. typhimurium*, *S. dublin*, *S. gallinarum-pullorum* bei der Futtermittel-Verseuchung eine untergeordnete Rolle spielen.

Die meisten Isolierungen stammen aus Fischmehl und Knochen-schrot (KRAL, 22), es wurden aber auch in Futtermitteln pflanzlicher Herkunft Salmonellen festgestellt.

Trotz systematischer Untersuchungen kann die Zufuhr von

solchen kontaminierten Futtermitteln nicht unterbunden werden, da die Proben von großen Schiffs- und Waggonladungen nicht homogenen Ursprungs entnommen werden. Dieses Problem wäre dann lösbar, wenn die Herstellung dieser Futtermittel nach neuen, hygienischen und diätetisch vertretbaren Methoden erfolgen würde (EDEL, 14).

3.2. Welche prophylaktischen Möglichkeiten gibt es?

In der Humanmedizin ist man sich vorläufig noch nicht einig, ob man beim Menschen eine Immunität gegen Salmonella-Infektionen überhaupt erzielen kann. Das Auftreten einer Immunität nach einer überstandenen Erkrankung mit Enteritissalmonellen wird schon aufgrund der Erfahrung bezweifelt, daß Salmonella-Enteritiden sich beliebig oft in kürzesten Zeitabständen bei einem Individuum wiederholen können.

Auch in der Veterinärmedizin ist man sich über die Probleme der Immunität nicht einig. FORTUSCHNYJ (15) und RIDALA (42) berichten über durchaus erfolgreiche Immunisierungen mit einer Formolvakzine in salmonellaverseuchten Rinderbeständen.

Ähnliche Versuche mit einer Lebendvakzine führte BOTES (6) durch und kam dabei zu der Feststellung, daß die Kälber zwar einer Belastungsinfektion standhielten, es konnten jedoch noch nach Wochen die Vakzine- und Infektionsstämme aus ihren Organen isoliert werden. Deshalb wird die Verwendung lebender Impfstoffe als gefährlich abgelehnt.

Auch mit einer Totvakzine, oral verabreicht, wurden keine eindeutigen Ergebnisse erzielt (HARTWIGK, 17).

Es wurden auch bei Schweinen Versuche gemacht, die Immunität gegen Salmonella-Infektionen herbeiführen sollten. SALAJKA (43) empfiehlt die Vakzination vor allem in durchseuchten Beständen, wobei er Formolvakzine benutzte. Die Nachteile dieser Vakzine sind allerdings, wie bekannt,

nicht unwesentlich, und außerdem wird nur berichtet, daß es zu keinen neuen Erkrankungen kam; die Frage der latenten Träger wurde nicht erörtert.

Über die prophylaktische Verwendung von *Salmonella choleraesuis*-Phagen in verseuchten Schweinebeständen berichten KOPPEL et al. (21). Nach ihren Angaben beträgt die prophylaktische Effektivität 70 - 95 %, die therapeutische Wirksamkeit wird mit 60 - 65 % angegeben. Die Verwendung des Phagen wird daher nur angesichts der Einfachheit der Applikation und niedrigen Kosten empfohlen.

Zusammenfassend ist nach dem augenblicklichen Stand des Wissens zu sagen, daß das immunoprophylaktische Bekämpfungsverfahren bei Salmonellosen des Rindes und des Schweines nur begrenzte Erfolge erzielen kann. Die Versuche an vakzinieren Tieren zeigen, daß die Immunität nicht ausreicht, um sie vor einer *Salmonella*-Infektion zu schützen.

3.3. Die Therapie der Salmonellosen und die mit ihr verbundenen Schwierigkeiten

Auch bei der Bekämpfung von *Salmonella*-Infektionen sind Antibiotika die Methode der Wahl, die Ergebnisse sind jedoch nicht völlig befriedigend.

Einer der Gründe ist das Problem der Ausscheidung der Salmonellen. Selbst bei Verwendung der besten Präparate gelingt es oft nicht, die Salmonellen auch aus den für die Arzneien schwer zugänglichen Stellen wie Lymphknoten und Gallenblase zu eliminieren, so daß die Tiere entweder temporäre oder Dauerausscheider bleiben.

Als ein anderer Grund der unbefriedigenden therapeutischen Ergebnisse wird die Widerstandsfähigkeit der Salmonellen den Antibiotika gegenüber angeführt. Über wiederholte Mißerfolge bei der Therapie der *Salmonella*-Infektionen bei Pferden be-

richtet PICK (36). Bei fast allen Patienten handelt es sich zwar um eine Sekundärinfektion, das Grundleiden war jedoch in überwiegender Zahl der Fälle nicht so schwerwiegend, als daß ihm die Todesursache zugeschrieben werden konnte. Trotz der intensiven Antibiotika-Behandlung (Chloramphenicol, Tetracyclin, Neomycin, Framycetin) mußten mehrere Pferde getötet werden.

LÜTHGEN (29) demonstriert die Gefährlichkeit der Widerstandsfähigkeit der Salmonellen gegen Antibiotika an einer humanen Salmonella-Infektion: Bei der Untersuchung eines gestorbenen Graupapageies wurde Salmonellose festgestellt. Kurz darauf erkrankte auch der Besitzer. Seine völlige Heilung gelang erst nach langwieriger Behandlung, weil der infizierende Salmonella-Stamm gegen mehrere Antibiotika resistent war.

Das Auftreten resistenter Salmonellen stellt also Human- und Veterinärmedizin vor therapeutische Probleme.

4. Die bakterielle Antibiotikaresistenz

4.1. Der Stand der Kenntnisse auf dem Gebiet der Antibiotikaresistenz vor Entdeckung der infektiösen Resistenz

4.1.1. Die primäre und sekundäre Resistenz

Manche Bakterien sind natürlich widerstandsfähig gegen die Wirkung bestimmter Antibiotika. In solchem Falle spricht man von einer primären oder natürlichen Resistenz. Andererseits gibt es Bakterien, die gegen ein Antibiotikum primär empfindlich sind, kommen sie jedoch in Kontakt mit dem Antibiotikum, ändert sich der Stamm durch vermehrtes Auftreten von unempfindlichen Mutanten und wird resistent. Man spricht dann von einer sekundären oder erworbenen Resistenz.

Die primäre Resistenz hat man dadurch erklärt, daß die

Bakterien entweder Enzymsysteme, die von dem Antibiotikum blockiert werden, nicht besitzen oder aber sie haben noch ein Ersatz-Enzymsystem, das die Funktion des blockierten Systems übernimmt.

Daneben sind zwei Mechanismen bekannt, die für die sekundäre Resistenz verantwortlich sind:

1. Stufenartige genetische Modifikation der Aktivität der entsprechenden Gene. Dies bedeutet, daß die Bakterien fähig sind, feine Änderungen im Metabolismus vorzunehmen, und zwar an den Stellen, die durch das verwendete "kleine" Antibiotikum blockiert waren.

2. Plötzliche chromosomale Mutation mit Vermehrung der sekundärresistenten Mutanten als Folge der Selektionswirkung des Antibiotikums. Dieser Mechanismus wurde als die Hauptursache der Resistenz der Bakterien gegen Antibiotika betrachtet.

4.1.2. Das Wesen der erworbenen Resistenz

Man vermutete folgende Änderung als Ursache der erworbenen Resistenz der Bakterien gegen Antibiotika:

1. Änderung der Permeabilität der Zelle für das betreffende Antibiotikum
2. Produktion der sogenannten "Antibiotika-Inhibitoren"
3. Mutationsänderung des Genoms
4. Änderung des repressorischen Regulationsmechanismus der Zelle

Die Bakterien verwirklichen zwar ihre metabolischen Vorgänge nach bestimmten Stoffwechsel-Hauptwegen, können aber notfalls auch andere, meist weniger wirksame Wege benutzen oder als Folge einer Mutation neue metabolische Systeme entwickeln. Die Ausnutzung dieser Möglichkeiten durch die Zelle führt dann zu einer Resistenz.

4.1.3. Die Dauerhaftigkeit der erworbenen Resistenz

Bei allen Arten der früher bekannten erworbenen Resistenz gab es in Hinsicht auf die Dauerhaftigkeit zwei Möglichkeiten: die bedingte und die anhaltende Resistenz.

Das bedingte Bestehen der Resistenz kommt bei den Stämmen vor, die die Resistenz aufgrund der genetischen Modifikation erworben haben. Sie verlieren sie wieder nach einigen Passagen im antibiotikalen Nährboden.

Bei der anhaltenden Resistenz handelt es sich um chromosomale Mutationen. Diese erworbene Resistenz wird von den Bakterien selbst nach Entfernung des Antibiotikums aus dem Nährmedium beibehalten. Für die Dauerhaftigkeit dieser Resistenz spielt die Dauer der Wirkung des Antibiotikums keine Rolle.

4.1.4. Die Übertragung von genetischen Informationen

Bis zur Entdeckung der infektiösen Antibiotikaresistenz waren folgende drei Möglichkeiten der Übertragung von genetischen Informationen zwischen Bakterien bekannt: die Transformation, die Transduktion und die durch den F-Faktor verursachte Konjugation.

Unter Transformation versteht man einen Vorgang, bei dem freigewordene DNS des Donators in einen Akzeptor aufgenommen wird, die dann eine Änderung der genetischen Konstitution verursacht. Bei der Transformation wird gewöhnlich nur eine Eigenschaft übertragen, zum Beispiel die Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum. Da die Transformation nur bei besonderen Bedingungen stattfinden kann, spielt sie bei der Übertragung von Resistenzeigenschaften wahrscheinlich keine Rolle.

Im Jahre 1952 haben ZINDER und LEDERBERG (53) eine besondere Art von Übertragung genetischer Informationen zwischen Bakterien beschrieben. Diese Übertragung wird von temperier-

ten Bakteriophagen verwirklicht und wurde Transduktion genannt. Die Bakteriophagen bauen ihre eigene DNS in das Chromosom der Wirtszelle ein und duplizieren sich dann synchron mit ihr, ohne daß es zur Lyse des Bakteriums kommt.

Ein defekter Phage entsteht, wenn bei der Aktivierung eines temperierten Phagen in sein Genom ein Stück des Chromosoms der Wirtszelle eingebaut wird. Löst sich ein defekter Phage bei der Lyse von der Wirtszelle und infiziert eine andere empfindliche Zelle, überträgt er auf diese gewisse genetische Informationen. Durch die Vermehrung der Zelle wird dann die betreffende Eigenschaft auf weitere Generationen übertragen. Für alle Gene besteht die gleiche, aber niedrigere Möglichkeit, durch einen temperierten Phagen übertragen zu werden. Meistens wird nur ein Segment von höchstens 50 Genen übertragen. Da die Gene für die einzelnen Antibiotikaresistenzen nur sehr selten hintereinander im Chromosom der Wirtszelle liegen, wird durch die Transduktion im allgemeinen nur eine Resistenzeigenschaft übertragen, deren Frequenz aber über der Mutationsrate liegt.

Die durch den F-Faktor verursachte Konjugation verläuft in drei Phasen:

1. Konjugation - Paarung
2. Übertragung des genetischen Materials
3. Rekombination zwischen den neu erworbenen Eigenschaften und dem Chromosom des Akzeptors

Die Übertragung erfolgt mittels eines extrachromosomal gelagerten Elementes F (Fertility).

Es wurde festgestellt, daß man Bakterien isolieren kann, die fähig sind, neue genetische Eigenschaften zu übernehmen, nicht aber zu übergeben. Diese besitzen den F-Faktor nicht und werden Akzeptoren (F^-) genannt.

Andererseits gibt es Keime, die Eigenschaften nur übergeben

können, sie besitzen den F-Faktor, und man bezeichnet sie als Donatoren (F^+). In einer F^+ -Population fand man aber auch Zellen, bei denen der F-Faktor nicht extrachromosomal, sondern am Chromosom angeheftet war. Solche Stämme wurden als Hfr (High frequency) bezeichnet, und die Fähigkeit, die Konjugation zu verwirklichen, liegt bei ihnen wesentlich höher als bei F^+ -Zellen. Bei der Paarung wird dann ein Teil des Chromosoms, an dem der F-Faktor angeheftet ist, in den Akzeptor übertragen. In die Akzeptorzelle gelangt jedoch meistens nur ein kleines Segment des Chromosoms, da dieses oft während der Übertragung abbricht. Nicht selten wird auch die Konjugation beendet, bevor das Chromosom in den Akzeptor übertragen wird. Erreicht der übertragene Chromosomenteil das Innere des Akzeptors, kommt es zur Rekombination. Dies ist ein Austausch homologer Abschnitte zwischen dem Donator-Chromosom und dem Akzeptor-Chromosom. Dadurch werden die übertragenen Eigenschaften genetisch fixiert. Gene, die nicht rekombinieren können, verschwinden aus der Population.

Bei den gramnegativen Darmkeimen in freier Natur kommen die Hfr-Varianten nur selten vor, so daß auch die Übertragungsfrequenz entsprechend niedrig ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß durch die beschriebenen Übertragungsvorgänge der genetischen Informationen überwiegend nur einzelne Eigenschaften übertragen werden. Da sich die Resistenz-Gene bekanntlich nicht an einer Stelle des Chromosoms befinden, sondern zerstreut lokalisiert sind, war es vorauszusetzen, daß für die Entstehung der Mehrfachresistenz bei gramnegativen Darmbakterien ein bisher unbekannter Vorgang verantwortlich ist.

5. Die Entdeckung der infektiösen Resistenz

5.1. Die ersten Beobachtungen einer Mehrfachresistenz

Mehrfachresistente Darmbakterien wurden erstmals im Jahre 1955 in Japan beobachtet. Als ein ruhrkranker Patient aus Hongkong nach Japan zurückkehrte, stellte man bei einem Shigella-Stamm, der von diesem Patienten isoliert wurde, eine Resistenz gegenüber vier verschiedenen Arzneimitteln fest, und zwar gegenüber Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracyclinen und Sulfonamiden. In der darauffolgenden Zeit gelang es immer häufiger, Shigella-Stämme mit einer solchen Antibiotikaresistenz zu isolieren (WATANABE, 50). In den Jahren 1959 und 1960 gelang es dann OCHIAI und seinen Mitarbeitern und gleichzeitig auch der Forschungsgruppe unter Leitung von AKIBA nachzuweisen, daß man die Mehrfachresistenz von Shigella-Stämmen durch direkten Kontakt auf gram-negative Darmbakterien übertragen kann. Diese Art von Antibiotikaresistenz wurde "infektiöse Resistenz" genannt. Nach den ersten Beobachtungen in Japan wurde sie auch in vielen anderen Ländern nachgewiesen.

In Deutschland entdeckte die infektiöse Resistenz zum ersten Mal LEBEK (26) im Jahre 1962 bei einem S. typhimurium-Stamm, der zunächst nur tetracyclinresistent war. Drei Wochen später - bei erneuter Isolation von demselben Säugling - wies dieser Stamm eine Resistenz auch gegenüber TE, C, S, K/N, Su ¹⁾ auf.

1) Abkürzungen für verschiedene Antibiotika:

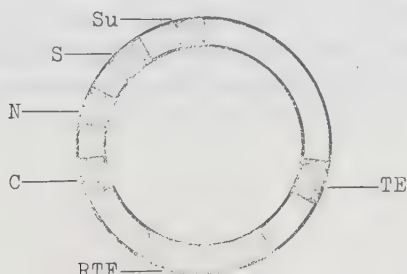
TE - Tetracyclin, S - Streptomycin, K - Kanamycin,
N - Neomycin, Su - Sulfonamide, PN - Ampicillin,
Na - Nalidixinsäure, FR - Furazolidon, C - Chlor-
amphenicol, FC - Nitrofurazon

5.2. Die Struktur der R-Faktoren

Nach der Feststellung, daß sich die mehrfache Antibiotika-resistenz ohne Mitwirkung von Chromosomen übertragen läßt, war die Existenz der extrachromosomalen Faktoren, die für diese Art von Resistenz verantwortlich sind, bestätigt. Man einigte sich auf die Bezeichnung R-Faktoren als Abkürzung für "Resistenz" ähnlich wie beim F-Faktor als Abkürzung für "Fertility". Als R-Infektion wird dann die Übertragung von R-Faktoren zwischen Bakterien bezeichnet.

Durch weitere Untersuchungen wurden neue Erkenntnisse über den Aufbau von R-Faktoren gewonnen. Der R-Faktor besteht im Grunde aus zwei Teilen: dem "Resistance transfer factor" (RTF) und aus den Resistenzdeterminanten (LEBEK, 25). RTF ist für die Konjugation der Wirtszelle mit dem Akzeptor sowie für die eigene Übertragung von genetischem Material verantwortlich. Die Resistenzdeterminanten sind die am RTF angeschlossenen genetischen Informationen, die die augenblickliche Resistenz der Zelle bestimmen. Sie werden durch die Anfangsbuchstaben desjenigen Antibiotikums gekennzeichnet, gegen das sie die Widerstandsfähigkeit des Trägerkeimes verursachen. Außer den Determinanten gegen Antibiotika wurden auch solche entdeckt, die eine Resistenz gegen Quecksilber, Nickel, Kobalt und Colicine hervorrufen können (WATANABE, 50). An einem R-Faktor kann eine unterschiedliche Zahl von Resistenz-Determinanten angeschlossen sein.

Nach Vorstellung von WATANABE (50) wird ein R-Faktor aus einem ringförmigen DNS-Molekül gebildet, auf dem die Resistenz-Determinanten und der RTF angeordnet sind (Abb. 3):



Die Frage des Ursprungs von R-Faktoren ist heute noch weitgehend ungeklärt. LEBEK (25) neigt zu der Vermutung, daß durch Selektion und Änderung ihrer Wirkung sich autochtone Plasmagene zu R-Faktoren formen könnten, die die Fähigkeit haben, einzelne Determinanten aufzunehmen.

In späteren Untersuchungen hat man weiter festgestellt, daß der RTF nicht nur Resistenzdeterminanten, sondern auch Gene für andere Eigenschaften übertragen kann. ANDERSON (2) sprach sich deswegen für eine andere Bezeichnung als RTF aus und bezeichnete den übertragenden Faktor als Δ -Transferfaktor.

Schon nach den ersten Übertragungsversuchen vermutete man als Ursache dieser Erscheinung ein episomales Element (LEBEK, 25). Das Zusammenmischen von zahlreichen Akzeptoren (Zellen ohne R-Faktor) mit einer kleinen Menge von Donatoren (R-Faktor-tragende Keime) zeigte, daß die R-Faktoren in dieser Mischkultur in kurzer Zeit wesentlich öfter vorkommen, als es der Fall wäre, wenn es zur Verbreitung der R-Faktoren nur durch eine chromosomale Teilung käme (WATANABE, 50). Dieser Beweis, daß sich die R-Faktoren in den Bakterien schneller vermehren können als die Chromosomen, bestätigte die Vermutung über ihre episomale Natur.

Im Unterschied zu normalen genetischen Strukturen, d.h. chromosomalen Genen, die unfähig sind, sich außerhalb des Kernes autonom zu vermehren, sowie im Unterschied zu zytoplasmatischen Plasmiden, die wiederum im integrierten Zustand, am Chromosom, nicht existieren können, gibt es eine Kategorie von genetischen Elementen, die Episome. Diese zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl im integrierten Zustand - am Chromosom - als auch autonom - im Zytoplasma - vorkommen können. Sie bilden also einen Übergang zwischen zwei autoreproduzierbaren Gruppen - Chromosomalgenen und Plasmiden.

Eine durch äußere Einflüsse hervorgerufene Mutation führt dann zum Übergang des Episoms aus dem integrierten Zustand in ein Plasmid, und umgekehrt, ein reversibles Anknüpfen an das Chromosom führt zum integrierten Status. Der Charakter des Episoms ist an dem Beispiel des Genoms eines temperierten Phagen besonders deutlich zu sehen.

Im allgemeinen sind Episome für das Bakterium entbehrlich, weil sie überwiegend nur untergeordnete Eigenschaften im Hinblick auf die Lebensfähigkeit der Zelle kontrollieren.

Zu den Episomen gehören folgende Träger von genetischen Informationen: die Sexduktoren (F-Faktoren), Genome von temperierten Phagen und der colicinogene Faktor E (LEBEK, 25).

5.3. Beziehungen zwischen R-Faktoren und anderen extra-chromosomalen Genenträgern

Hinsichtlich ihrer Beziehung zu dem F-Faktor kann man die R-Faktoren in zwei verschiedene Typen teilen - Abb. 4 - (WATANABE, 50). Der erste Typ hemmt die Funktion des F-Faktors und wird daher fi^+ (fertility inhibition), der andere, der die F-Faktoren-Funktion nicht beeinflusst, fi^- genannt. Zu einer Rekombination kann es nur unter 2 fi^+ oder 2 fi^- kommen, nicht aber zwischen fi^+ und fi^- . Beide Typen übertragen zwar die gleichen Determinanten, sie unterscheiden sich jedoch im Aufbau des RTF. Zwischen den beiden Arten von R-Faktoren besteht auch eine Rivalität, die durch die Erscheinung der "Superinfektions-Immunität" zum Ausdruck kommt. Dieser Begriff, der von WATANABE eingeführt wurde, bedeutet, daß von einer Zelle, die einen fi^+ -R-Faktor trägt, kein anderer fi^+ aufgenommen wird. Dies gilt auch für fi^- -R-Faktoren. Zu diesem Phänomen kommt es jedoch nicht zwischen fi^+ - und fi^- -R-Faktoren. Der Autor stellte außerdem fest, daß die fi^+ -R-Faktoren

bei *Salmonella typhimurium*-Stämmen genetisch sehr instabil sind im Gegenteil zu den fi^- -R-Faktoren (Abb. 4):

Eigenschaft	fi^+ R	fi^- R
Hemmung der F-Funktion	+	-
Sex pili Typ	F pili	I pili
Superinfektions-Immunität gegen fi^+ R	+	-
Superinfektions-Immunität gegen fi^- R	-	+
Genetische Stabilität bei <i>S. typhimurium</i>	unstabil	stabil

(nach WATANABE, 50)

Es wurden auch verschiedene Beziehungen zwischen R-Faktoren und der Phagen-Empfindlichkeit der Salmonellen beschrieben. Nach Angaben von ANDERSON (2) verursachen verschiedene R-Faktoren eine Änderung der Phagotypen der Salmonellen. Andererseits verändern die R-Faktoren die Eigenschaften von verschiedenen Phagen (GUINEE, 16). Diese Erscheinungen werden als Phagen-Restriktion und Phagen-Modifikation bezeichnet. R-Faktoren sind auch fähig, sich mit dem Phagen-Genom zu rekombinieren und sich von ihm übertragen zu lassen.

5.4. Die Übertragung von R-Faktoren

Die episomale Übertragung der Mehrfachresistenz kommt bei gramnegativen Bakterien durch Konjugation in einer gemischten Population von R-Faktoren-Donatoren und Akzeptoren zustande. Zu diesem Vorgang kann es nicht nur zwischen zwei verschiedenen Gattungen kommen. Zu den Donatorstämmen gehören hauptsächlich die Vertreter der Enterobacteriaceae, aber auch viele andere (Abb. 5):

<u>R-Faktoren-Träger</u>	<u>Pathogenität</u>
Enterobacteriaceae: Salmonella	+++
Arizona	+
Escherichia	+
Shigella	+++
Citrobacter	+
Klebsiella	+
Cloaca	-
Hafnia	-
Erwinia	(+)
Serratia	(+)
Proteus	(+)
Morganella	(+)
Reitterella	(+)
Providencia	(+)
Vibrio cholerae	+++
Pasteurella pestis	+++
Pasteurella pseudotuberculosis	++
Pseudomonas aeruginosa	+

(nach WATANABE, 50)

Die Zeitspanne, die für eine Konjugation notwendig ist, unterscheidet sich je nach den Eigenschaften der beteiligten Keime. LEBEK (25) stellte eine Übertragungszeit von 10 Sekunden fest. Derselbe Donator brauchte jedoch bei einem anderen Akzeptor 10 Minuten, um die R-Infektion verwirklichen zu können.

Der Prozeß der Übertragung wird durch den Determinant für die Konjugation, der vom RTF getragen wird, veranlaßt. Ein anderer RTF-Determinant verändert die Oberfläche des Donators, indem er die Bildung von sogenannten "Pili" verursacht. Dies sind röhren- oder fadenförmige Gebilde, die von dem Trägerkeim ausgehen und die die Übergabe von genetischem Material an den Akzeptor vermitteln (WATANABE, 50). Gleichzeitig mit einer gelungenen Übertragung erwerben die

Akzeptoren die übertragenen Resistenzeigenschaften und können sie in ihrem Metabolismus zum Ausdruck bringen (LEBEK, 25).

Ob es zu einer Konjugation mit R-Faktoren-Übertragung kommt, hängt von vielen Umständen ab, von denen heute noch nicht alle bekannt sind. Man kann ziemlich hohe Schwankungen in der Übertragungsfrequenz beobachten. Einer der Gründe ist zum Beispiel die ungleiche Donator- und/oder Akzeptoraktivität von verschiedenen Spezies. LEBEK (25) stellte in seinen Untersuchungen folgende Reihe von Donatoren nach ihrer Fähigkeit, R-Faktoren zu übertragen, auf: *Escherichia coli*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Klebsiella-Aerobacter*; und dasselbe auch bei den Akzeptoren: *Klebsiella-Aerobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Citrobacter* und *Pseudomonas*. *Salmonella*-Stämme werden in dieser Hinsicht als weniger aktiv angesehen.

Damit es zu einer Übertragung kommt, müssen weiter die Oberflächen von beiden Zellen in einer bestimmten Weise verändert und für die Konjugation vorbereitet sein, wobei zwischen beiden Zellen keine primäre Unverträglichkeit ihrer Oberflächenbestehen darf.

Auch verschiedene physikalische Bedingungen beeinflussen den Mechanismus der R-Infektion, wie zum Beispiel die pH-Werte und die Temperaturen. Bei Temperaturen unter 15° C und über 45° C und pH-Werten unter 5,5 und über 8 konnte LEBEK (25) keine Übertragung von R-Faktoren feststellen.

Die Übertragungsfrequenz hängt, wie vorher erwähnt, hauptsächlich von den Donator- und Akzeptoreigenschaften ab, wobei die des Donators eine wichtigere Rolle spielen (LEBEK, 25). Die Übertragungsfrequenz in LEBEKs Versuchen lag bei Übertragungen von *E. coli* auf *Klebsiellen* und *S. heidelberg* zwischen 10^{-2} und 10^{-8} . Dieses ziemlich breite Spektrum wird nach Ansicht des Autors entweder durch Anwesenheit von fremden R-Faktoren oder durch eine höhere Quote von Abspaltungen der R-Determinanten von den R-Faktoren verursacht.

Auch die Kulturbedingungen und das Wachstumsstadium sind für die Übertragungsfrequenz von Bedeutung. Zellen, die sich im stationären Wachstumsstadium befinden, gelten als bessere Donatoren als diejenigen aus dem logarithmischen Wachstumsstadium.

Auch die Übertragungsfrequenz von einzelnen R-Determinanten der R-Faktoren ist unterschiedlich, wie aus den Angaben von BAUER (3) hervorgeht.

Besonders problematisch ist die Frage des Unterschiedes zwischen der Häufigkeit der Übertragungen von R-Faktoren *in vitro* und *in vivo*. *In vitro* werden im allgemeinen wesentlich höhere Übertragungsraten erzielt, weil man einerseits die optimalen Bedingungen für die R-Infektion herstellen kann, andererseits können ungünstige Faktoren eliminiert werden (STEPHAN, BULLING, 48).

JAROLMEN und KEMP (19) bezeichnen aufgrund ihrer Untersuchungen die Übertragung der Antibiotikaresistenz *in vivo* als ein seltenes Ereignis. Ihre Erkenntnisse stimmen nicht mit denen überein, die BULLING und STEPHAN (10) durch ihre Versuche gewonnen haben. Nach ihrem Bericht kommt es zu einer Übertragung von R-Faktoren auf Salmonellen überwiegend dann, wenn die Tiere klinisch erkranken.

Die R-Faktoren-Übertragung *in vivo* findet zwar statt, die Übertragungsfrequenz und andere wichtige Koeffizienten dieses Geschehens bleiben jedoch wegen der Unübersichtlichkeit der Verhältnisse in einem lebenden Organismus vorläufig unklar.

5.5. Eliminierung von R-Faktoren

Der Verlust von R-Faktoren kann einerseits spontan, andererseits durch eine bestimmte Behandlung der Trägerkeime auftreten.

WIEDEMANN und KNOTHE (51) verfolgten die Verbreitung und Persistenz der R-Faktoren in der Darmflora von 12 Personen, die mit einem *S. typhimurium*-Stamm infiziert waren. Dieser Stamm war Träger von R-Faktoren. Die Eliminierung des kompletten R-Faktors erfolgte nach durchschnittlich 108 Tagen, den völligen Verlust von R-Faktor-Bruchstücken konstatierten die Autoren ca. 143 Tage nach der Infektion. Versuche, die LEBEK (27) durchführte, zeigten, daß schon nach drei Passagen in einer antibiotikafreien Nährbouillon bei den mehrfachresistenten *S. typhimurium*-Stämmen ein Spontanverlust der Antibiotikaresistenz auftrat. Von der 16. - 25. Passage ab blieb nur noch die Resistenz gegen Tetracyclin erhalten. Derselbe Autor beobachtete außerdem noch ein interessantes Phänomen: mehrfachresistente Stämme von *S. typhimurium* verloren nach 2 - 5 Passagen in tetracyclinhaltiger Nährbouillon ihre Resistenzeigenschaften gegen Streptomycin, Chloramphenicol, Kanamycin und Sulfonamide. Bei Anwesenheit noch anderer Antibiotika außer Tetracyclin in der Nährbouillon blieb die oben beschriebene Wirkung des Tetracyclins aus. Auch bei anderen Spezies als Salmonellen zeigte Tetracyclin diese Wirkung nicht (27, 24).

Eine eliminierende Wirkung auf die R-Faktoren zeigen auch Akridinderivate und die Behandlung mit UV-Strahlen (LEBEK, 25).

In der letzten Zeit wurden neue Antibiotika entwickelt, die außer bakterizider Wirkung auch R-Faktor-hemmende Eigenschaften aufweisen sollen. Als sehr erfolgversprechend zeigen sich die neu entwickelten Präparate Flavomycin und Macarbo-mycin (WATANABE, 50).

5.6. Die Häufigkeit des Vorkommens von R-Faktoren

Es stellt sich die Frage, wie hoch die Verbreitung von R-Faktoren unter den Enterobacteriaceaeen heutzutage ist.

Da es sich bei den R-Faktoren um eine Größe mit sehr hoher Veränderlichkeit handelt, gibt es auf diese Frage keine generelle Antwort. Das Vorkommen von R-Faktoren weist beträchtliche Unterschiede nicht nur zwischen verschiedenen Spezies, sondern auch unter einzelnen Serotypen einer Spezies auf.

In den letzten Jahren wurde eine starke Zunahme von antibiotikaresistenten Bakterien beobachtet (4), wobei die Monoresistenz gegenüber der mehrfachen Resistenz immer mehr in den Hintergrund tritt.

SCHMITTDIEL und STRITZINGER (44) führten vergleichende Untersuchungen über die Antibiotikaresistenz von jeweils 125 E. coli-Stämmen aus den Jahren 1965 bzw. 1971 durch und stellten dabei fest, daß alle Stämme sowohl von 1965 als auch von 1971 antibiotikaresistent waren. 1971 kam es aber zu einer Verschiebung zugunsten der Mehrfachresistenz. Während die Sechsfach-, Siebenfach- und Achtfachresistenz im Jahre 1965 kaum vertreten waren, bildeten sie im Jahre 1971 die Mehrheit aller Resistenzen.

Ähnliche Untersuchungen wie SCHMITTDIEL und STRITZINGER bei den Stämmen tierischen Ursprungs führte LEBEK (23) auf dem Gebiet der Humanmedizin durch. Über die Hälfte (58,2 %) der isolierten E. coli-Stämme war antibiotikaresistent und von diesen wiederum übertrugen 94,76 % ihre Resistenz weiter. Bei den Untersuchungen von Salmonella-Stämmen beobachtete er, daß während die Salmonellen von sporadisch Erkrankten eine Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika von 64,3 % aufwiesen, Salmonellaklone von epidemisch Erkrankten fast alle Träger von R-Faktoren waren. Die Vollempfindlichkeit von diesen Stämmen betrug nur 3,2 %. Eine ähnliche Erscheinung beobachteten auch BULLING und STEPHAN (10).

Dieselben (7) stellten auch eine hohe TE-Resistenzquote bei Salmonellen fest, die im Jahre 1966 aus Tiermaterial iso-

liert wurden. Überraschend niedrig war dagegen die Resistenz der Keime gegen Chloramphenicol.

HOFMANN, KNOTHE und WIEDEMANN (18) verfolgten die Verbreitung von chemoresistenten Salmonella-Stämmen, die in den Jahren 1954 - 1967 isoliert wurden. Als bemerkenswert zeigte sich dabei der ansteigende Trend der Tetracyclinresistenz bei den S. typhimurium-Stämmen. Während der Anteil resistenter Stämme im Jahre 1962 bei 0,5 % lag, waren im Jahre 1966 schon 25 % aller isolierten S. typhimurium-Stämme tetracyclinresistent. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen dieser Erhöhung und den R-Faktoren.

Von 465 Salmonella-Stämmen menschlicher Herkunft waren nach Angaben von BAUER (3) 23,5 % antitiotikaresistent. 71,5 % von diesen resistenten Salmonellen übertrugen ihre Resistenz. BAUER untersuchte auch Salmonellen tierischer Herkunft und stellte eine wesentlich höhere Resistenzquote fest: 50,4 % aller Stämme waren gegen ein oder mehrere Antibiotika resistent. 89,3 % aller resistenten Stämme erwiesen sich als R-Faktor-Träger.

In den Niederlanden verfolgten VOOGD und Mitarb. (49) die Entwicklung der Resistenz bei den Salmonella-Stämmen während der letzten zehn Jahre. Nach ihren Angaben kam es zu einem sprunghaften Anstieg der TE-Resistenz bei S. typhimurium und S. panama in den Jahren 1962 - 1966. In den darauffolgenden zwei Jahren ging der Prozentsatz der TE-Resistenz bei den oben genannten Serotypen fast auf die Hälfte zurück. Im Jahre 1969 kam es jedoch zu erneutem Anstieg (MANTEN, GUINEE, KAMPELMACHER, 31). Bei allen anderen Serotypen hat die TE-Resistenz die Grenze von 5 % bisher nicht überschritten. Die Resistenz gegenüber Chloramphenicol war die ganzen Jahre hindurch bei allen Serotypen eine ziemlich seltene Erscheinung. Ihr höchster Wert betrug 2,8 %.

Eine niedrige Antibiotikaresistenz zeigten nach den Beob-

achtungen von SOJKA et al. (47) die in England und Wales isolierten Salmonella-Stämme. Von 2143 Stämmen, die von Tieren im Jahre 1970 isoliert wurden, erwiesen sich nur 3,5 % als tetracyclinresistent und 1,2 % ampicillinresistent. Nur ein Stamm war resistent gegenüber Chloramphenicol.

SCHROEDER und Mitarb. (46) untersuchten 400 Salmonella-Stämme menschlicher Herkunft, die im Jahre 1967 isoliert wurden, auf den Prozentsatz der R-Faktoren-Träger. 22 % aller Stämme waren antibiotikaresistent. Die TE-Resistenz betrug 12,5 %. Bei 79 % der mehrfachresistenten Stämme wurden R-Faktoren nachgewiesen.

Mit der Antibiotikaresistenz bei Salmonella-Stämmen tierischer Herkunft in den USA befaßten sich auch POCURULL et al. (40). Ihren Ergebnissen nach waren 75 % der Stämme antibiotikaresistent. 46 % aller Stämme besaßen eine übertragbare Mehrfachresistenz. Unter den R-Determinanten waren diejenigen gegen Tetracyclin und Ampicillin am häufigsten vertreten.

Nach dem Überblick der Literatur erhebt sich die Frage, inwiefern sich die Antibiotikaresistenz von Salmonella-Stämmen im Bereich der Veterinärmedizin im Laufe der letzten Jahre in der Bundesrepublik Deutschland geändert hat. Die Klärung dieses Problems gewinnt an Bedeutung bei der Feststellung, wie nahe diese Probleme in der Veterinärmedizin und Humanmedizin beisammenliegen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methoden

1. Material

Es wurden zwei Gruppen von Salmonella-Stämmen untersucht, die an die Abteilung für Veterinärmedizin des Bundesgesundheitsamtes Berlin (heutiges Robert von Ostertag-Institut) von den Veterinärämtern der Bundesrepublik einschließlich West-Berlin zur Typisierung eingesandt worden waren.

Sämtliche Stämme beider Gruppen wurden von verschiedenen Tieren, Futter- und Lebensmitteln isoliert.

Die erste Gruppe wurde im Jahre 1961 isoliert und typisiert. Sie umfaßte 1000 Stämme. Die Lagerung erfolgte bei 4° C auf Einährböden. Während der zehnjährigen Lagerungszeit wurden keine Überimpfungen der Stämme durchgeführt.

Zu der zweiten Gruppe gehörten 1487 Salmonella-Stämme, die in den Jahren 1970/71 isoliert worden sind. Sie wurden unter gleichen Bedingungen wie die erste Gruppe gelagert.

Als Akzeptor für die Resistenzübertragungen wurde der Stamm Escherichia coli Kl2 benutzt, der folgende Eigenschaften aufweist: Nalidixinsäure⁺, R-Faktoren⁻, Phagen⁻, F-Faktoren⁻.

2. Methoden

Anzüchten der Stämme

Zur Anzüchtung der Stämme wurden die Kulturen mit Serum-Bouillon, die sich besser als einfache Traubenzucker-Bouillon bewährt hat, übergossen und bei 37° C bebrütet. Als geeignetste Bebrütungsdauer erwiesen sich drei Tage. Nach der Bebrütung wurde jeweils eine Öse der Suspension auf Gassner-

Nährböden ausgestrichen. Wie Vorversuche zeigten, eignete sich zur Entnahme am besten das mittlere Drittel des Aufgusses. Die Platten wurden 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Von den 10 Jahre lang gelagerten Stämmen des Jahres 1961 konnten etwa 50 % wieder angezüchtet werden.

Bestimmung des Antibiotogramms

Bei den angewachsenen Stämmen wurde im Blättchentest (OXOID) das Antibiotogramm bestimmt. Die Bestimmung des Antibiotogramms wurde folgendermaßen durchgeführt: Es wurden mehrere Kolonien (5 - 10) von der Gassner-Platte in Traubenzucker-Bouillon (5 ml) überimpft. 0,1 ml dieser Suspension wurde dann auf eine DST-Agar-Platte (OXOID) ausgespatelt. Nach dem Ausspateln wurden die Platten mit Testblättchen beschickt und 20 Stunden bei 37° C bebrütet.

Die sternförmigen Testblättchen (OXOID) enthielten acht Antibiotika in folgenden Konzentrationen:

Tetracycline (TE)	30 γ	Chloramphenicol (C)	30 γ
Ampicillin (PN)	10 γ	Nitrofurazon (FC)	100 γ
Kanamycin (K)	30 γ	Furazolidon (FR)	100 γ
Streptomycin (S)	25 γ	Sulfonamide (Su)	300 γ

Bei Verwendung dieser Testmethode ist nur eine qualitative Beurteilung der Resistenz möglich.

Als resistent galten solche Stämme, die einen Hemmhof von weniger als einem Millimeter gebildet hatten. Stämme, die sich gegenüber einem oder mehreren Antibiotika als resistent erwiesen hatten, wurden zunächst auf Einährböden überimpft und bis zur Prüfung der Übertragbarkeit der Resistenz bei 4° C aufbewahrt. Die in einem hohen bzw. sehr hohen Prozentsatz beobachtete Resistenz gegenüber Streptomycin und Sulfonamiden bleibt bei der Auswertung unberücksichtigt, um die Zusammenstellungen übersichtlicher zu gestalten.

Nachweis der Übertragbarkeit der Antibiotikaresistenz

Die Prüfung der Übertragbarkeit wurde wie folgt durchgeführt: Als Akzeptor diente der *E. coli*-Stamm K12 (Nx^+ , R^- , λ^- , F^-). Jeweils 10 ml einer Übernachtbouillonkultur des resistenten *Salmonella*-Stammes wurden mit 10 ml Bouillonkultur des Akzeptors in 25 ml Erlenmeyerkölbchen zusammengegossen und 18 - 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Danach wurde von dem Donator-Akzeptor-Gemisch eine Öse auf eine Nalidixinsäure- ($30\gamma/\text{ml}$) und oxytetracyclinhaltige ($30\gamma/\text{ml}$) McConkey-Platte ausgestrichen. Durch die Anwesenheit der Nalidixinsäure wurden die Donatoren (*Salmonellen*) eliminiert. Der ursprünglich oxytetracyclinempfindliche Akzeptor (*E. coli* K12) konnte nur dann wachsen, wenn der Donator auf ihn die Resistenz gegen Oxytetracyclin übertragen hatte.

Als Kontrolle wurden beide Kulturen getrennt auf Platten mit demselben Nährboden ausgestrichen.

Von den auf diesen nalidixinsäure- und oxytetracyclinhaltigen McConkey-Platten gewachsenen *E. coli*-Keimen wurde im Blättchentest das Antibiotogramm bestimmt. Die Bestimmung erfolgte nach derselben Methode wie bei den *Salmonella*-Stämmen.

II. Ergebnisse

1. Vergleich der Antibiotikaresistenz bei Salmonellen 1961 und 1970/71

Die Veränderung der Antibiotikaresistenz bei *Salmonellen* aus den Jahren 1970/71 gegenüber Stämmen aus dem Jahre 1961 zeigt die Tabelle Nr. 1.

Während im Jahre 1961 nur 25 von 1000 Stämmen gegen ein oder mehrere Antibiotika resistent waren, erwiesen sich zehn Jahre später 142 Stämme von 1487 Isolierungen als resistent. Dies bedeutet einen Anstieg von 2,5 auf 9,5 %.

	1961	1970/71
Anzahl der untersuchten Salmonella-Stämme	1000	1487
davon resistent	25	142
%	2,5	9,5
R-Faktor	25	135
%	100,0	95

Tab. 1: Antibiotikaresistenz bei Salmonellen
1961 und 1970/71 und ihre Übertragbarkeit

Aus der Tabelle geht weiter hervor, bei wievielen Stämmen die Resistenz auf den E. coli K12-Stamm übertragbar war. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Antibiotikaresistenz schon 1961 ausschließlich durch R-Faktoren kontrolliert war.

In den Jahren 1970/71 ließ sich die Resistenz bei 95 % aller resistenten Stämme auf den E. coli K12-Stamm übertragen.

2. Vorkommen der Resistenz bei den einzelnen Serotypen

Die Resistenzverteilung bei den einzelnen Serotypen ist in Tabelle Nr. 2 dargestellt.

Bei S. typhimurium (Volltyp mit O5-Antigen) stieg die Resistenz auf das Vierfache (von 7,2 auf 27,2 %), bei der Variante copenhagen (O5-negativ) stagnierte sie dagegen während der letzten zehn Jahre bei 2 %.

Hierbei zeigt sich, daß bei den Serotypen, von denen mehr als 20 Stämme untersucht wurden, eine Zunahme von resistenten Stämmen hauptsächlich bei S. typhimurium erfolgte.

Bei S. dublin, S. typhimurium Var. copenhagen und S. heidelberg dagegen blieb der Resistenzanteil unverändert.

Serotyp	1961		1970/71	
	Zahl der unters. Stämme	davon resi- stent %	Zahl der unters. Stämme	davon resi- stent %
typhimurium (Volltyp)	162	6,8	250	27,2
typhimurium Var. cop.	98	2,0	149	2,0
agona	-	-	18	5,6
brandenburg	2	0	12	8,3
heidelberg	7	14,0	35	14,3
saint-paul	-	-	10	70,0
cholerae-suis	25	0	1	100
infantis	44	2,3	51	3,9
montevideo	18	33,3	9	0
thompson	3	0	46	4,3
kentucky	3	0	4	25,0
enteritidis	26	7,6	30	6,7
dublin	328	0,6	342	0,3
panama	-	-	68	70,6
Resistenzkontrolle durch R-Faktoren		100 %		95 %

Tab. 2: Vorkommen der Resistenz bei den einzelnen Serotypen

Die S. panama-Stämme aus den Jahren 1970/71 zeigten einen hohen Resistenzanteil von 70 %. Da dieser Serotyp 1961 nicht isoliert wurde, kann man keinen Schluß über den Anstieg oder Rückgang der Resistenz ziehen.

Einen Rückgang der Resistenz zeigte als einzige S. montevidео, bei der sich 1970/71 von 9 Stämmen keiner als resistent erwies, während 1961 von 18 Isolierungen 6 Stämme resistent waren.

Bei den anderen Serotypen war die Zahl der untersuchten Stämme zu niedrig, um Schlüsse zu ziehen.

3. Herkunft der resistenten S. typhimurium-Stämme (Volltyp)

Aus der Tabelle Nr. 3 geht hervor, daß sowohl die meisten Isolierungen als auch die höchste Anzahl resistenter Stämme von Rind, Kalb und Schwein stammten.

Quelle	1961			1970/71		
	unter- suchte Stämme	resi- stente Stämme	%	unter- suchte Stämme	resi- stente Stämme	%
Rind	44	2	4,5	61	11	18,0
Kalb	24	2	8,3	50	20	40,0
Schwein	19	2	10,5	64	20	31,3
Hund	3	2	66,7	11	2	18,2
Katze	-	-	-	3	0	-
Geflügel	13	2	15,4	14	0	-
andere Tiere	21	1	4,7	32	13	40,6
Lebensmittel	31	0	-	14	2	14,3
Abwasser	7	0	-	1	0	-
Summe	162	11	6,8	250	68	27,2

Tab. 3: Quellen der resistenten S. typhimurium-Stämme (Volltyp)

So stieg der Resistenzanteil beim Rind von 4,5 % im Jahre 1961 auf 18 % in den Jahren 1970/71, von 8,3 % auf 40 % beim Kalb und von 10,5 % auf 31,3 % beim Schwein an.

Interessant ist weiter die Entwicklung der Resistenz bei den unter "andere Tiere" zusammengefaßten Isolierungen, auf die in der Diskussion noch einmal eingegangen wird.

Die anderen Quellen sollen wegen der niedrigen Zahl der untersuchten Stämme unberücksichtigt bleiben.

4. Herkunft der resistenten S. typhimurium Var. copenhagen-Stämme

Wie schon vorher gesagt, blieb der Resistenzanteil bei der Variante copenhagen konstant (2 %). Der Tabelle Nr. 4 ist zu entnehmen, daß es lediglich zu einer teilweisen Verschiebung der Herkunft der Stämme kam.

Quelle	1961			1970/71		
	unter- suchte Stämme	resi- stente Stämme	%	unter- suchte Stämme	resi- stente Stämme	%
Rind	5	0	-	11	0	-
Kalb	4	0	-	2	0	-
Schwein	3	0	-	18	0	-
Geflügel	71	1	1,4	58	0	-
andere Tiere	6	0	-	51	2	3,9
Lebensmittel	6	0	-	7	1	14,3
Futtermittel	-	-	-	2	0	-
Abwasser	2	1	50,0	-	-	-
Summe	97	2	2,0	149	3	2,0

Tab. 4: Quellen der resistenten Stämme von *Salmonella typhimurium* Var. copenhagen

Bei Rind, Kalb, Schwein und Geflügel trat 1961 nur ein Stamm, 1970/71 überhaupt kein resistenter Stamm auf.

5. Herkunft der 1970/71 isolierten resistenten
S. panama-Stämme

S. panama zeigte den höchsten Resistenzanteil von allen aus dem Material von 1970/71 isolierten Salmonella-Stämmen. 70 % aller isolierten Stämme erwiesen sich als antibiotika-resistent.

1970/71			
Quelle	untersuchte Stämme	resistente Stämme	%
Rind	9	7	77,8
Kalb	4	3	75,0
Schwein	44	28	63,7
Hund	1	1	100,0
Katze	1	1	100,0
Geflügel	1	1	100,0
andere Tiere	-	-	-
Lebensmittel	3	3	100,0
Futtermittel	2	2	100,0
Abwasser	3	2	66,7
Summe	68	48	70,6

Tab. 5: Quellen der resistenten S. panama-Stämme

In der Tabelle Nr. 5 sind die Isolierungen nach ihrer Herkunft aufgeschlüsselt. Als Quelle für S. panama-Stämme steht das Schwein eindeutig im Vordergrund.

Die Zahl der Stämme anderer Herkunft ist gering, es fällt aber auf, daß die meisten von ihnen resistent sind.

6. Vorkommen und Häufigkeit einzelner Resistenz- determinanten

Einen Überblick über die Frequenz der einzelnen R-Determinanten gibt die Tabelle Nr. 6. Um die Übersicht der Ergebnisse zu erhalten, haben wir die Resistenzdeterminanten gegen Streptomycin und Sulfonamide in den Tabellen nicht aufgeführt, da sie bei 66,5 bzw. 90 % aller isolierten Salmonella-Stämme aus dem Jahre 1961 und in gleicher Höhe auch bei Stämmen von 1970/71 aufgetreten waren.

Resistenz	1961 Zahl	25 Stämme %	1970/71 Zahl	142 Stämme %
TE-Resistenz	25	100,0	142	100,0
PN-Resistenz	2	8,0	39	27,5
K -Resistenz	0	-	18	12,8
C -Resistenz	0	-	4	2,8
FC-Resistenz	0	-	4	2,8
FR-Resistenz	0	-	1	<1

Tetracycline	(TE) 30%	Chloramphenicol	(C) 30%
Ampicillin	(PN) 10%	Nitrofurazon	(FC) 100%
Kanamycin	(K) 30%	Furazolidon	(FR) 100%

Tab. 6: Vorkommen und Häufigkeit von einzelnen Resistenz-determinanten

Alle als resistent ermittelten Stämme aus dem Jahre 1961 waren tetracyclinresistent, zwei davon zusätzlich noch ampicillinresistent. Andere Resistenzdeterminanten traten nicht auf.

Genauso wie die Stämme von 1961 waren auch 1970/71 alle 142 resistenten Stämme tetracyclinresistent. 39 = 27,5 % der Stämme waren ampicillinresistent, was einen Anstieg um mehr als 200 % gegenüber 1961 bedeutet.

Während das Resistenzspektrum im Jahre 1961 auf Tetracyclin- und Ampicillin-Resistenzdeterminanten beschränkt war, kamen 1970/71 die R-Determinanten für Kanamycin, Chloramphenicol, Nitrofurazon und Furazolidon hinzu. Den höchsten Wert erreichte mit 12,8 % die Kanamycinresistenz, die Zahl der chloramphenicol- und nitrofurazonresistenten Stämme betrug jeweils 2,8 %. Nur in einem Falle wurde auch Resistenz gegen Furazolidon nachgewiesen.

7. Häufigkeit von Mono- und Mehrfachresistenzen

Die Tabelle Nr. 7 zeigt, daß im Jahre 1961 bei einer Mehrfachresistenz die höchste Determinanzahl nur 2 betrug, zehn Jahre später wiesen fast 10 % aller resistenten Stämme eine Drei- und Vierfachresistenz auf.

Aus der Tabelle ist auch ersichtlich, daß im Laufe der letzten zehn Jahre der Anteil der monoresistenten Stämme sank und der Anteil der multiresistenten Stämme gestiegen ist.

Determinanzahl:		1	2	3	4	Zahl der Stämme
1961	Absolut	23	2	-	-	25
	%	92	8	-	-	
1970/71	Absolut	92	36	12	2	142
	%	64,8	25,3	8,4	1,5	

Tab. 7: Häufigkeit von Mono- und Mehrfachresistenzen
1961 und 1970/71

8. Die Verteilung von Resistenzdeterminanten bei resistenten Salmonella-Stämmen

Die Tabelle Nr. 8 zeigt die Kombinationen der Resistenzdeterminanten. 92 % aller resistenten Stämme von 1961 besaßen eine Tetracyclin-Monoresistenz und 8 % eine Zweifachresistenz gegenüber Tetracyclinen und Ampicillin. Im Material von 1970/71 traten drei weitere Zweifachresistenzen, fünf verschiedene Dreifach- und zwei Vierfachresistenzen auf.

Der TE-Resistenzdeterminant war in allen zwölf verschiedenen Kombinationen vertreten, gefolgt vom K-Resistenzdeterminanten, der in sechs Kombinationen festgestellt wurde. Der PN-Resistenzdeterminant war in fünf, C- und FC-Resistenzdeterminanten in jeweils vier verschiedenen Kombinationen vertreten. Die Reihe wird vom FR-Resistenzdeterminanten abgeschlossen, der nur einmal in einer dreifachen Kombination gefunden wurde.

Die Mehrfachresistenzen erwiesen sich im hohen Prozentsatz (83,3 - 100 %) als übertragbar. Die Übertragung ist in einem Falle der K-TE-Kombination sowie bei den nur einmal vertretenen Kombinationen TE-FR-FC, weiter K-TE-FC und TE-FC nicht gelungen.

Von den 92 Stämmen mit einer einfachen Tetracyclinresistenz übertrugen 89 = 96,7 % ihre Resistenz weiter.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wurde stets das gesamte Spektrum übertragen.

9. Kombinationen von Resistenzdeterminanten bei resistenten S. typhimurium (Volltyp)-Stämmen von 1970/71

Die verschiedenen Kombinationen von einzelnen R-Determinanten bei S. typhimurium-Stämmen sind in der Tabelle Nr. 9 aufgezeichnet.

Resistenz- determinanten	1961 Zahl	25 Stämme		1970/71 Zahl	142 Stämme	
		%	R-Faktor %		%	R-Faktor %
TE	23	92,0	100,0	92	64,8	96,7
TE PN	2	8,0	100,0	28	19,7	100,0
K TE PN	-	-	-	8	5,6	100,0
K TE	-	-	-	6	4,2	83,3
TE C	-	-	-	1	<1	100,0
TE PN C	-	-	-	1	<1	100,0
TE FR FC	-	-	-	1	<1	0
K TE FC	-	-	-	1	<1	0
TE FC	-	-	-	1	<1	0
K TE PN C	-	-	-	1	<1	100,0
K TE C	-	-	-	1	<1	100,0
K TE PN FC	-	-	-	1	<1	100,0

Tab. 8: Die Verteilung von Resistenzdeterminanten und ihre Übertragbarkeit

Dieser Serotyp weist das breiteste Resistenzspektrum von allen resistenten Salmonella-Stämmen auf. Von 68 Stämmen erwiesen sich 33 = 48,5 % als tetracyclinmonoresistent, 29 = 42,6 % Stämme waren zweifachresistent, 5 = 7,4 % der Stämme waren dreifachresistent und bei einem Stamm wurde eine Vierfachresistenz (K-TE-PN-C) ermittelt.

Somit erwies sich mehr als die Hälfte der resistenten S. typhimurium-Stämme als multiresistent.

Kombination	Zahl der Stämme	%
TE	33	48,5
TE PN	26	38,1
K TE PN	2	2,9
K TE	1	1,5
TE C	1	1,5
TE PN C	1	1,5
K TE FC	1	1,5
TE FC	1	1,5
K TE PN C	1	1,5
K TE C	1	1,5
Summe	68	100,0

Tab. 9: Kombinationen von Resistenzdeterminanten bei resistenten S. typhimurium (Volltyp)-Stämmen von 1970/71

10. Kombinationen von Resistenzdeterminanten bei S. panama-, S. saint-paul- und S. heidelberg-Stämmen von 1970/71

Die Ergebnisse, die in der Tabelle Nr. 10 aufgeführt sind, beweisen, daß es wesentliche Unterschiede im Resistenzspektrum unter den einzelnen Salmonella-Serotypen gibt.

Von 48 resistenten *S. panama*-Stämmen zeigte nur ein einziger eine Zweifachresistenz; der Rest (47 = 98 %) der Isolate war nur tetracyclinmonoresistent.

Kombination	Zahl der Stämme		
	panama	saint-paul	heidelberg
TE	47	-	2
TE PN	1	-	-
K TE PN	-	6	-
K TE	-	1	3
Summe	48	7	5

Tab. 10: Kombinationen von R-Determinanten bei resistenten *S. panama*-, *S. saint-paul*- und *S. heidelberg*-Stämmen von 1970/71

Bei *S. saint-paul* wurden dagegen völlig andere Verhältnisse ermittelt. Keiner der 7 resistenten Stämme war monoresistent, eine Zweifachresistenz (K-TE) wurde bei einem Stamm gefunden, und die restlichen 6 (86 %) Stämme waren dreifachresistent, wobei die Kombination in allen 6 Fällen immer dieselbe war (K-TE-PN).

Bei den 5 resistenten *S. heidelberg*-Stämmen waren die Resistenzdeterminanten auf 2 Einfach- und 3 Zweifachresistenzen verteilt. Auch hier bestanden alle drei zweifachen Kombinationen aus denselben R-Determinanten.

11. Resistenzspektrum bei einigen Serotypen von 1970/71

Zusammenfassende Auskunft über die Vorkommenshäufigkeit von einzelnen R-Determinanten bei 4 Serotypen mit dem höchsten Resistenzanteil von 1970/71 gibt die Tabelle Nr. 11.

Hinsichtlich der Breite des Resistenzspektrums steht

Serotyp	Zahl der Stämme	Resistenzdeterminant							Koeff. *)
		TE	PN	K	C	FC	FR	Total	
typhimurium	68	68	30	6	4	2	-	110	1,61
panama	48	48	1	-	-	-	-	49	1,02
saint-paul	7	7	6	7	-	-	-	20	2,85
heidelberg	5	5	-	3	-	-	-	8	1,60

*) Koeffizient: $\frac{\text{Zahl der R-Determinanten}}{\text{Zahl der resistenten Stämme}}$

Tab. 11: Resistenzdeterminanten bei resistenten S. typhimurium (Volltyp)-, S. panama-, S. saint-paul- und S. heidelberg-Stämmen von 1970/71

S. typhimurium (Volltyp) mit 5 verschiedenen Resistenzdeterminanten an erster Stelle, gefolgt von S. saint-paul mit 3 R-Determinanten und S. heidelberg sowie S. panama, die jeweils 2 verschiedene Resistenzdeterminanten aufwiesen.

Diese Reihenfolge ändert sich jedoch, wenn die vier Serotypen nach der Höhe ihrer Resistenzspektren, d.h. nach der durchschnittlichen Zahl von R-Determinanten, die auf einen Stamm entfallen, verglichen werden.

Bei S. typhimurium liegt das Verhältnis "Zahl der Stämme zu Zahl der R-Determinanten" mit 1,61 auf der gleichen Höhe wie bei S. heidelberg mit 1,60. Beide werden aber von S. saint-paul mit dem Koeffizient 2,85 weit übertroffen.

Dies bedeutet, daß auf einen resistenten S. saint-paul-Stamm fast die doppelte Zahl von R-Determinanten als auf einen S. typhimurium- oder S. heidelberg-Stamm entfällt.

Da bei den S. panama-Stämmen fast ausschließlich nur die Monoresistenz vorkommt, nähert sich auch dementsprechend der Koeffizient der Zahl 1.

12. Übertragbarkeit der Antibiotikaresistenz bei den einzelnen Serotypen

In der Tabelle Nr. 12 ist aufgeführt, zu welchem Prozentsatz einzelne Serotypen ihre Resistenz auf den E. coli K12-Stamm übertragen haben.

Bei den Stämmen S. panama, S. heidelberg und S. saint-paul erwies sich die Resistenz zu 100 % als infektiös, d.h. durch R-Faktoren bedingt. Die Übertragung der Resistenz gelang auch bei jeweils 2 Stämmen von S. enteritidis und S. infantis. Von 68 S. typhimurium (Volltyp)-Stämmen übertragen 64 (94,1 %) ihre Resistenz und bei 3 Stämmen von S. typhimurium Var. copenhagen erwies sich die Resistenz in 2 Fällen als übertragbar. Bei dem einzigen resistenten S. cholerae-suis-Stamm aus den Jahren 1970/71 konnte die Resistenz nicht auf den E. coli K12-Stamm übertragen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß alle Serotypen von 1970/71 ihre Resistenz in hohem Prozentsatz übertragen haben.

Serotyp	Zahl der resistenten Stämme	Übertragende Stämme	
		Absolut	%
typhimurium (Volltyp)	68	64	94,1
typhimurium Var. cop.	3	2	66,6
agona	1	1	100
brandenburg	1	1	100
heidelberg	5	5	100
saint-paul	7	7	100
cholerae-suis	1	0	—
infantis	2	2	100
montevideo	—	—	—
thompson	2	1	50
kentucky	1	1	100
enteritidis	2	2	100
dublin	1	1	100
panama	48	48	100
Summe	142	135	95 %

Tab. 12: Übertragungsfrequenz der einzelnen Sero-
typen von 1970/71

III. Diskussion

In den letzten Jahren erschienen zahlreiche Veröffentlichungen, in denen die Entstehung, Entwicklung und der aktuelle Stand der Antibiotikaresistenz bei Enterobacteriaceae, vor allem aber bei Salmonellen erörtert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten weisen einige gemeinsame Schwerpunkte auf:

- a) Die Zahl der Isolierungen von Salmonellen zeigt eine zunehmende Tendenz.
- b) Starker Anstieg der R-Faktoren-tragenden Stämme.
- c) Die Mehrfachresistenz tritt bei den resistenten Salmonella-Stämmen immer mehr in den Vordergrund.

Angesichts dieser Tatsache erhebt sich die Frage, wie die Verhältnisse in unserem Einzugsgebiet sind:

- 1. Kam es zu einem Anstieg der Antibiotikaresistenz bei Salmonella-Stämmen aus Tiermaterial in den letzten 10 Jahren?
- 2. Werden alle Serotypen von diesem Anstieg gleichermaßen betroffen?
- 3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Resistenzquote und der Herkunft der Stämme?
- 4. Gegen welche Antibiotika tritt die Resistenz auf?
- 5. Wie hoch ist der Anteil mehrfachresistenter Stämme?
- 6. Zu welchem Prozentsatz wird die Antibiotikaresistenz durch R-Faktoren kontrolliert?
- 7. In welchem Zusammenhang steht die Verwendung von Antibiotika zur Verbreitung von R-Faktoren?
- 8. Gibt es Mittel und Methoden zur Eliminierung von R-Faktoren?

1. Wie hoch ist der Anstieg der Antibiotikaresistenz bei Salmonella-Stämmen aus Tiermaterial in den letzten 10 Jahren?

In unseren Untersuchungen erwiesen sich 2,5 % der Salmonella-Stämme von 1961 als antibiotikaresistent. Die Antibiotogramme wurden 10 Jahre nach Isolierung und Typisierung dieser Stämme bestimmt. Da es bekannt ist, daß die durch R-Faktoren bedingte Antibiotikaresistenz im Laufe der Zeit verlorengehen kann, stellt sich die Frage, inwieweit man die ermittelte Zahl von 2,5 % für richtig halten kann. Für die Gültigkeit dieses Ergebnisses sprechen zwei Tatsachen:

1. Zu einem Spontanverlust von R-Faktoren bei Salmonellen kommt es zwar verhältnismäßig oft, dies gilt jedoch für Stämme, die sich im Wachstumsstadium befinden. Bei ruhenden Klonen, wie sie in der Stammsammlung von 1961 vorliegen, wurde bisher dieses Phänomen nicht beobachtet und auch experimentell nicht nachgewiesen (LEBEK, 25).
2. In den Niederlanden haben KAMPELMACHER, GUINEE, MANTEN et al. schon 1960 Antibiotogramme jeweils kurz nach den Isolierungen bestimmt. Sie fanden 1960 bei 1,3 % und 1961 bei 3,7 % der von Tieren isolierten Stämme eine Antibiotikaresistenz.

Aus diesen zwei Tatsachen läßt sich schließen, daß, falls ein Verluste an R-Faktoren eingetreten ist, dieser nur von geringem Ausmaß gewesen sein dürfte. Somit kann auch die Schlußfolgerung, daß der resistente Anteil bei Salmonella-Stämmen tierischer Herkunft in unserem Untersuchungsmaterial in der Zeitspanne von 1961 bis 1970/71 fast um das Vierfache (auf 9,5 %) angestiegen ist, aufrechterhalten werden.

Bei einem Vergleich unserer Ergebnisse mit denen ausländischer Autoren zeigt sich, daß auch dort ein ähnlicher Anstieg stattgefunden hat.

In den Niederlanden erhöhte sich der Anteil von Salmonella-

Stämmen, die antibiotikaresistent waren, in den Jahren 1961 - 1967 von 3,7 % auf 14,2 %. 1968 sank er auf 12,4 %, stieg jedoch in den Jahren 1969/70 erneut an (MANTEN et al., 31). Die Untersucher prüften die Resistenz gegenüber Ampicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol.

In den USA betrug 1960 die Resistenz der Salmonellen gegen Tetracyclin nach Angaben von RAMSEY und EDWARDS (41) 9,5 %, 1962 fanden McWHORTER et al. (32) 16 % aller Salmonellen tetracyclinresistent. 1967 berichten SCHROEDER et al. (46) von 12,5 % Resistenz, SCHNEIERSON (45) dagegen ermittelte 1966 bei 53,5 % aller Salmonella-Isolierungen eine Tetracyclinresistenz.

2. Werden alle Serotypen von diesem Anstieg gleichermaßen betroffen?

Schon zu Beginn der Untersuchungen über die Verbreitung von R-Faktoren hat man festgestellt, daß nicht alle Spezies der Enterobacteriaceae hinsichtlich der Donator- und Akzeptoreigenschaften dieselbe Aktivität aufweisen (LEBEK, 25, WATANABE, 50). Salmonellen gelten als Keime, die eher eine geringere Fähigkeit zum Resistenzerwerb besitzen.

Aus der Tabelle Nr. 2 ist ersichtlich, daß die Salmonella-Serotypen unterschiedliche Resistenzquoten aufweisen.

Von 328 S. dublin-Stämmen im Jahre 1961 waren nur 2 (0,6 %) Stämme resistent im Gegensatz zu beispielsweise S. typhimurium (Volltyp), bei dem von 162 Isolierungen 11 (6,8 %) Stämme resistent waren.

Die Befunde bei diesen zwei Serotypen für 1970/71 zeigten, daß die Resistenz von S. dublin praktisch unverändert blieb, während der Resistenzanteil von S. typhimurium 27,2 % betrug. Es kam also zu einem beachtlichen Anstieg der Resistenz.

Unveränderte Resistenzquoten wurden weiter bei *S. heidelberg* und überraschenderweise auch bei *S. typhimurium* Var. *copenhagen* ermittelt.

Einen Rückgang ihrer Resistenz zeigten lediglich die *S. montevideo*-Stämme.

Auch in den USA steht *S. typhimurium* in der Tabelle der resistenten Serotypen an erster Stelle. RAMSEY und EDWARDS (41) untersuchten Stämme dieses Serotypes, die in einem Zeitabstand von 12 Jahren isoliert worden waren, auf ihre Resistenz gegen Tetracyclin und stellten folgende Entwicklung fest: Von den Isolierungen aus dem Jahre 1948 war kein Stamm resistent, 1956 waren es jedoch schon 5 % und 1959-60 erwiesen sich 13,9 % der Stämme als tetracyclinresistent. McWHORTER (32) setzte die Untersuchungen 1962 fort und fand eine Resistenzquote von 38 %, SCHROEDER (46) berichtet 1967 von 31,4 % tetracyclinresistenten *S. typhimurium*-Stämmen. 1970 war nach Angaben von POCURULL et al. (40) weit über die Hälfte aller von Tieren stammenden Isolierungen dieses Serotypes resistent gegen Tetracyclin.

In den Untersuchungen von HOFMANN, KNOTHE und WIEDEMANN (18) im Jahre 1966 erreichten *S. typhimurium*-Stämme humaner Herkunft eine Resistenzquote gegen Tetracyclin von 25 %, drei Jahre später konnte BAUER (3) bei 39,4 % der getesteten Stämme eine Tetracyclinresistenz nachweisen. Auch die Untersuchungsergebnisse der holländischen Autoren VOOGD, GUINEE, MANTEN und VALKENBURG (49) stimmen mit den oben beschriebenen Resistenzverhältnissen in den USA und der BRD überein. Sie bestätigen auch die bei uns ermittelten hohen Resistenzquoten bei *S. panama* und *S. typhimurium* und andererseits den niedrigen Resistenzanteil bei *S. dublin*.

Die Ursache der hohen Resistenz bei *S. typhimurium* und *S. panama* auf der einen Seite und der niedrigen und gleichbleibenden Resistenz beispielsweise bei *S. dublin* oder

S. typhimurium Var. *copenhagen* auf der anderen Seite ist bisher ungeklärt geblieben. Es wird diskutiert, daß bestimmte Serotypen für die Aufnahme von R-Faktoren besser geeignet sind als andere. LEBEK (25) beobachtete, daß Stämme, die von sporadisch Erkrankten stammen, in der Regel eine niedrige Resistenz aufweisen im Gegensatz zu *Salmonella*-Klonen von epidemisch Erkrankten, die einen sehr hohen Resistenzanteil besaßen.

BULLING und STEPHAN (10) konnten nach einer Infektion mit antibiotikaempfindlichen *Salmonellen* resistente *Salmonella*-Klone nur bei den Tieren nachweisen, die an einer *Salmonellose* k l i n i s c h erkrankt waren. GUINEE (16) berichtet über den Zusammenhang zwischen dem Phagentyp und der Anwesenheit von R-Faktoren bei *S. panama*. Alle Stämme, die zu den Phagentypen A, C, E und H gehörten, waren tetracyclin- und chloramphenicolsensibel, Phagentypen B, D und F waren gegen diese Antibiotika resistent.

Zur Klärung der Ursachen der unterschiedlich hohen Resistenzquote bei den einzelnen Serotypen müssen noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Resistenzquote und der Herkunft der Stämme?

BAUER (3) untersuchte *Salmonellen* menschlicher und tierischer Herkunft und stellte dabei fest, daß die von Tieren stammenden Isolierungen eine erheblich höhere Resistenzquote aufwiesen. Besonders auffallend war die Häufigkeit von tetracyclin- und ampicillinresistenten *S. typhimurium*-Stämmen. Beim Betrachten dieses Serotypes unter dem Aspekt seiner Herkunft treten in unserem Material drei Ursprungsquellen besonders hervor: Kalb, Schwein und die in der Tabelle 3 unter der Bezeichnung "andere Tiere" aufgeführte Gruppe.

Während Salmonellen, die aus anderen Quellen isoliert wurden, durchschnittlich zu 15 % resistent waren, sind es bei den oben aufgeführten Gruppen 37 % der untersuchten Stämme.

In den Niederlanden lag 1968 der durchschnittliche Resistenzwert bei *S. typhimurium* mit 14,4 % bedeutend unter den Durchschnittswerten der Stämme, die vom Schwein (20 %) und Kalb und Rind (80 %) isoliert wurden. Die holländischen Autoren haben die Gruppe Kalb und Rind nicht weiter differenziert. In unserer Auswertung werden jedoch die Stämme vom Kalb und Rind getrennt aufgeführt, so daß der Unterschied in der Resistenzquote zum Vorschein kommt. Während die Stämme vom Rind nur zu 18 % resistent waren, wiesen dieselben vom Kalb eine Resistenz in Höhe von 40 % auf.

Diese Differenz ist nicht nur durch unterschiedliche Haltungs-, sondern vielmehr durch unterschiedliche Fütterungsmethoden zu erklären. Wie bekannt, werden Kälber überwiegend mit Futtermitteln gefüttert, denen Antibiotika in den sogenannten nutritiven Dosen zugesetzt sind. Dadurch werden antibiotikaresistente Bakterien selektiert. Über das Prinzip und Ausmaß dieses Einflusses wird im Absatz B III 7 ausführlich diskutiert.

Die dritte Gruppe umfaßt Salmonella-Stämme, die bei Ziervögeln, Pelztieren, Zootieren, Reptilien u.a. gefunden wurden und ebenfalls eine hohe Resistenzquote aufwiesen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird diese hauptsächlich durch zwei Umstände verursacht, und zwar einerseits durch den Kontakt dieser Tiere mit Antibiotika (Therapie, Prophylaxe) und andererseits dadurch, daß diese Stämme gewöhnlich von kranken Tieren mit starken klinischen Symptomen isoliert wurden. Solche Stämme erweisen sich dann sehr häufig als R-Faktoren-Träger.

4. Gegen welche Antibiotika tritt die Resistenz bevorzugt auf?

Schon die von uns untersuchten Stämme aus dem Jahre 1961 waren zu 90 % sulfonamid- und zu 66,4 % streptomycinresistent. Bei den Isolierungen von 1970/71 wurden noch höhere Resistenzquoten ermittelt.

SOJKA et al. (47) fanden 1970 in ihren Untersuchungen eine Resistenz von 91,3 % gegen Sulphadimidine; nach Angaben von POCURULL (40) waren 75 % der untersuchten Salmonella-Stämme gegen Sulfonamide und Streptomycin resistent.

Aus dem Vorgehenden ergibt sich, daß Streptomycin und Sulfonamide ihre Wirkung gegen die Salmonellen größtenteils eingebüßt haben und dadurch für die Therapie uninteressant geworden sind. Aus diesem Grunde und auch, um eine möglichst gute Übersicht der Ergebnisse zu erhalten, haben wir bei der Auswertung der Ergebnisse Sulfonamide und Streptomycin nicht aufgeführt.

Bei den anderen geprüften Antibiotika ergab sich folgendes Verhalten: 1961 waren 2,5 % und 0,2 % aller untersuchten Stämme tetracyclin- und ampicillinresistent.

In den Niederlanden dagegen fanden 1961 KAMPELMACHER, GUINEE und MANTEN (30) Stämme, die chloramphenicolresistent waren. Auch hier stand aber die Tetracyclinresistenz an der Spitze.

In unseren Befunden von 1970/71 hat sich das Resistenzspektrum um die Resistenzen gegen Kanamycin, Chloramphenicol, Furazolidin und Nitrofurazon erweitert, jedoch ohne daß Tetracyclin und Ampicillin ihre führenden Positionen verloren hätten.

Zu ähnlichen Ergebnissen, die aber gewisse Abweichungen zeigen, kamen auch BAUER (3) in Deutschland, SCHROEDER et al. (46) in den USA und SOJKA et al. (47) in England. Diese

Abweichungen bestanden darin, daß man in verschiedenen Ländern den oder jenen R-Determinanten nur selten nachweisen konnte, wie beispielsweise den K-Resistenzdeterminanten in Holland, den C-Resistenzdeterminanten in England und USA.

Die Ursache des unterschiedlich hohen Vorkommens von einzelnen R-Determinanten ist heute noch nicht ganz geklärt. Eine wichtige Rolle spielen dabei nach LEBEK (25) die Differenzen in ihrem strukturellen Aufbau, ihre Beziehungen zu RTF (Resistance transfer factor) und dem Genom der Trägerkeime sowie ihre Entstehungsart, ihr Wirkungsmechanismus und die R-Infektionsmöglichkeit (siehe auch B III 7).

5. Wie hoch ist der Anteil mehrfachresistenter Stämme?

1961 war die Mehrfachresistenz auf einige zweifachresistente Stämme beschränkt. Zehn Jahre später dehnte sich der mehrfachresistente Anteil auf 35,2 % aller resistenten Stämme aus. Zu der zweifachen Resistenz in Höhe von 25,3 % kamen noch 8,4 % dreifach- und 1,5 % vierfachresistente Stämme, wobei die Sulfonamid- und Streptomycinresistenzen wieder unberücksichtigt blieben.

Unter den Zweifachresistenzen ist die Kombination Ampicillin-Tetracyclin mit 19,7 %, unter den Dreifachresistenzen die gegen Kanamycin-Tetracyclin-Ampicillin mit 5,6 % aller vorgekommenen Kombinationen am häufigsten beobachtet worden.

Ähnlich hohe Zahlen gibt auch BAUER (3) an. Unter den resistenten Stämmen wurden von POCURULL et al. (40) 33 % als zweifach- und 12,4 % als dreifachresistent ermittelt. Bisher wurde aber nur ein Teil aller möglichen Kombinationen von Resistenzdeterminanten in R-Faktoren bei Salmonellen beobachtet.

Beim näheren Betrachten einzelner Serotypen stellt man fest, daß die Mehrfachresistenz überwiegend auf einige wenige von

ihnen konzentriert ist. 90 % der Mehrfachresistenzen wurden bei folgenden Serotypen beobachtet: *S. typhimurium* (Volltyp), *S. saint-paul* und *S. heidelberg*. Prozentual übertrifft *S. saint-paul* (7 resistente Stämme) mit 86 % Dreifach- und 14 % Zweifachresistenzen sogar *S. typhimurium*, deren Anteil an mehrfachresistenten Stämmen 51,5 % beträgt. Der letztgenannte Serotyp besitzt die absolute Mehrheit (35 Stämme) von allen mehrfachresistenten Stämmen.

Bemerkenswerte Ergebnisse zeigten sich bei *S. panama* (48 resistente Stämme), wobei nur ein zweifachresistenter Stamm bei einer hohen Resistenzquote von 70 % auftrat.

Wenn wir eine Parallele zu den pathogenen *E. coli*-Stämmen ziehen, stellen wir fest, daß diese erheblich höhere Resistenzquoten zeigen als die *Salmonella*-Stämme.

SCHMITTDIEL und STRITZINGER (44) überprüften 125 *E. coli*-Stämme von 1971, die von Kälbern isoliert wurden, auf ihre Antibiotikaresistenz und fanden folgende Resistenzverhältnisse: Alle Stämme waren mehrfachresistent, und zwar 13,6 % achtfach, 35,2 % siebenfach, 24,8 % sechsfach, 12,8 % fünffach, 11,2 % vierfach und 1,6 % dreifach. Eine Zweifachresistenz kam nicht mehr vor.

6. Zu welchem Prozentsatz wird die Antibiotikaresistenz durch R-Faktoren kontrolliert?

Bei der überwiegenden Zahl der untersuchten resistenten *Salmonella*-Stämme sowohl aus dem Jahre 1961 als auch 1970/71 wurde der Nachweis über die infektiöse Natur ihrer Antibiotikaresistenz gebracht. Interessant erscheint dabei die Tatsache, daß alle 25 (100 %) resistenten Stämme von 1961 ihre Resistenz übertragen haben.

Die Stämme von 1970/71 übertrugen ihre Resistenz auf denselben *E. coli*-Stamm zu 95 %. Nicht übertragen wurden in drei

Füllen die R-Determinanten gegen Tetracyclin und jeweils einmal die Kombinationen K-TE, TE-FR-FC, K-TE-FC und TE-FC. Mit einer Ausnahme war der Träger dieser 6 nicht übertragbaren Resistenzen *S. typhimurium*, davon viermal der Volltyp und einmal die Var. *copenhagen*.

Da nicht anzunehmen ist, daß diese nicht übertragbaren Resistenzen chromosomal bedingt waren, ergibt sich die Frage nach der Ursache der Immobilität der R-Faktoren. Diese Frage läßt sich wie folgt beantworten: Nicht jeder R-Faktor kann auf einen beliebigen Enterobacteriaceae-Stamm übertragen werden. Es gibt die sogenannten Aufnahmespektren bei den Akzeptoren, ebenso wie man Wirtskeime finden kann, die immobile, d.h. nicht übertragbare R-Faktoren tragen. Nach Angaben von ANDERSON (2) ist es möglich, solche R-Faktoren unter Laborbedingungen in übertragbare zu verwandeln.

7. In welchem Zusammenhang steht die Verwendung von Antibiotika zur Verbreitung von R-Faktoren?

Über die bei Bakterien vorkommenden Resistenzarten wurde schon gesprochen (A 5). Der wichtigste Unterschied zwischen einer chromosomalen und einer episomalen (infektiösen) Antibiotikaresistenz liegt darin, daß die R-Faktoren-Träger keine Mutanten sind, ihr chromosomales Genom ist also unverändert. Sie besitzen daher ein normales enzymatisches System und sind dadurch gegenüber Keimen, die über eine chromosomalbedingte Resistenz verfügen, im Selektionsvorteil. Es kommt noch die Tatsache hinzu, daß die übertragbare Resistenz überwiegend als Mehrfachresistenz auftritt, während die chromosomale Resistenz als Monoresistenz nur durch das betreffende Antibiotikum selektiert wird. Daraus ergibt sich folgende Frage: Wie wird die übertragbare Antibiotikaresistenz durch den Kontakt mit Antibiotika beeinflusst?

Bei seinen Versuchen in vitro stellte LEBEK (25) fest, daß die Übertragungshäufigkeit von R-Faktoren durch die Zugabe

von verschiedenen Antibiotika herabgesetzt werden kann. Diese Wirkung haben jedoch nur die bakterizid- und nicht die bakteriostatisch wirkenden Antibiotika, gegen die der Donator entsprechende R-Faktoren trägt. Die nur bakteriostatisch wirkenden Antibiotika können die Übertragung von R-Faktoren nicht beeinflussen, weil diese auch ohne Zellteilung zustande kommt. Die hemmende Wirkung der bakterizid wirkenden Antibiotika auf die R-Infektion beruht hauptsächlich auf dem Abtöten von Akzeptorkeimen. Es wurde zwar bei Anwesenheit von Tetracyclin auch ein Verlust von R-Faktoren oder einzelnen R-Determinanten beobachtet (LEBEK, 25), dies war jedoch nur ausnahmsweise und nur bei einigen Stämmen der Fall.

Das sind Erkenntnisse, die durch Versuche in vitro gewonnen wurden. Auf die Frage, ob auch in vivo diese Verhältnisse gelten, wurde bisher keine einheitliche Antwort gefunden.

Ein Teil der Problematik betrifft die Beeinflussung der Antibiotikaresistenz durch die Verwendung von Antibiotika in der Veterinärmedizin. Bei den Tieren werden Antibiotika in zwei Bereichen verwendet - in der Therapie und als Futtermittelzusätze. In beiden Fällen kommen - orale Verabreichung vorausgesetzt - vornehmlich die Darmkeime in Kontakt mit den Medikamenten, so daß in beiden Fällen auch eine Selektion von resistenten Keimen stattfindet. Unterschiedlich ist jedoch die Wirkungsdauer. Während die Therapie meistens nach einigen Tagen beendet ist, wird die Zufuhr von Antibiotika durch die Futterzusätze über lange Zeit fortgesetzt.

WIEDEMANN und KNOTHE (51) stellten fest, daß ein R-Faktor nach durchschnittlich 108 Tagen aus der menschlichen Darmflora ausgeschieden sein kann. Das würde bedeuten, daß ungefähr 3 - 4 Monate nach einer beendeten Antibiotika-Therapie auch in der tierischen Darmflora die selektierten R-Faktoren nicht mehr nachweisbar wären. Werden die Tiere jedoch mit antibiotikahaltigen Futtermitteln gefüttert, bleibt

die selektierte antibiotikaresistente Darmflora erhalten und gleichzeitig wird auch ihre Verbreitung auf andere Tiere oder Menschen begünstigt.

BULLING, STEPHAN, BEYER und GODGLÜCK (4, 8, 9, 10) führten auf diesem Gebiet umfangreiche Versuche durch und kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Zeitspanne vom Beginn der Antibiotikabeifütterung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die gesamte Darmflora resistent war, betrug unter Umständen nur eine Woche. Im allgemeinen hängt die Länge dieser Zeitspanne von der Initialmenge der resistenten Keime am Anfang des Versuches ab.
2. Auch durch die nutritiven Antibiotikadosen haben sich Resistenzen gegen eine mehrfach höhere Antibiotikakonzentration entwickelt als in den Futtermitteln enthalten war.
3. Ungefähr 3 Wochen nach Absetzen der Antibiotikabeifütterung konnten wieder empfindliche Keime nachgewiesen werden. Resistente Keime wurden jedoch auch noch nach Monaten gefunden.
4. Die resistenten Keime verbreiteten sich auch auf Tiere in einem benachbarten Stall, die mit sterilisiertem und antibiotikafreiem Futter gefüttert wurden, jedoch einen gemeinsamen Tierpfleger mit den Tieren aus dem Versuchsstall hatten.

Dieses Phänomen, nämlich die sehr schnelle Verbreitung von R-Faktoren im Stall, wird auch von EDEL et al.(15) beschrieben.

5. Die hervorgerufene Resistenz war ausschließlich infektiöser Natur und ließ sich sowohl in vitro als auch in vivo von coliformen Keimen auf Salmonellen übertragen.
6. Damit es zu einer Ausbreitung von R-Faktoren kommt, muß eine bestimmte Mindestzahl von Akzeptorkeimen vor-

handen sein. Die Ausbreitung wird durch die selektierende Wirkung eines auch nur in nutritiven Dosen anwesenden Antibiotikums unterstützt.

7. Bei klinisch erkrankten oder unter einer anderen Streßeinwirkung stehenden Tieren kam es besonders oft zu R-Infektionen zwischen coliformen Darmkeimen und Salmonella-Stämmen.

Aus diesen Ergebnissen geht deutlich hervor, welche Bedeutung für die Entwicklung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien die Anwesenheit von Antibiotika im Futter hat.

Man stellte darüber hinaus fest, daß auch in der Darmflora von gesunden Tieren (BULLING und STEPHAN, 8) und Menschen (LEBEK, 25), die in der letzten Zeit (1 - 2 Jahre) nicht mit Antibiotika behandelt wurden und auch sonst mit ihnen nicht in Kontakt gekommen waren, R-Faktor-tragende Keime vorkommen. Die von BULLING und STEPHAN (11) beobachtete besondere Ausbreitungsfähigkeit R-Faktor-tragender Keime könnte zur Erklärung dieser Erscheinung herangezogen werden. Da aber der Anteil dieser Keime an der gesamten Darmflora nicht besonders hoch ist, fragt man sich, worauf dies zurückzuführen ist. LEBEK (25) ist der Ansicht, daß die R-Faktoren deshalb nur einen beschränkten Teil der Darmflora R-infizieren können, weil die meisten Keime bereits andere extrachromosomale Elemente oder temperierte Phagen enthalten, die sie vor einer R-Infektion schützen.

Daneben gibt es viele Fälle, in denen Salmonellen, selbst wenn sie von Tieren isoliert wurden, die mit dem Futter Antibiotika erhalten, keine oder nur zu einem kleinen Anteil Resistenz zeigen, wie beispielsweise die S. dublin-Stämme, die von Schweinen und Rindern laufend isoliert werden. Dies liegt an der Tatsache, daß nicht alle Serotypen gleich gute Akzeptoren sind (siehe auch B III 2).

Zusammenfassend ist zu dieser Problematik zu sagen, daß, wenn die therapeutische Wirkung der Antibiotika nicht ständig sinken soll, eine weitere Verbreitung von antibiotika-resistenten Keimen unterbunden werden muß.

Schwere Salmonellosen können heute noch mit Chloramphenicol behandelt werden. Es fragt sich allerdings, wie lange dies noch gilt, denn es wurden bereits chloramphenicolresistente Salmonella-Stämme gefunden, bei denen die Chloramphenicolresistenz mit dem Tetracyclindeterminanten von einem gemeinsamen R-Faktor getragen wird. Das fortgesetzte Verfüttern von tetracyclinhaltigen Futtermitteln läßt erwarten, daß die Kombination Tetracyclin-Chloramphenicol weiter verbreitet wird.

Als die Antibiotikazusätze eingeführt wurden, war man der Ansicht, daß die dadurch hervorgerufene niedrige Resistenz durch hohe therapeutische Dosen durchbrochen werden kann. Diese Annahme war damals berechtigt, weil R-Faktoren noch nicht bekannt waren. Heute ist experimentell belegt, daß durch Antibiotikafütterung selektierte Keime auch therapieresistent sind.

Wenn man auch in der Zukunft aus ökonomischen Gründen auf die Antibiotikazusätze im Futter nicht verzichten kann, dann sollten nur solche Präparate zugelassen werden, die:

1. nicht therapeutisch verwendet werden,
2. nicht eine durch R-Faktoren kontrollierte Resistenz hervorrufen können,
3. möglichst eine eliminierende Wirkung auf R-Faktoren ausüben, damit diese nicht nur in ihrer Verbreitung gestoppt werden, sondern auch die durch die Therapie neu entstehenden wieder eliminiert werden können.

8. Gibt es Mittel und Methoden zur Eliminierung von R-Faktoren?

Es wurden einige Stoffe sowie Verfahren gefunden, durch die man in vitro eine teilweise Eliminierung von R-Faktoren erreichen konnte. LEBEK (25) prüfte die Wirkung von Akridinderivaten auf die R-Faktoren. Am besten geeignet zeigte sich die Trypaflavinbehandlung, durch die ein ca. 25 %iger Verlust an R-Faktoren eintrat.

Derselbe Autor untersuchte auch die Wirkung von UV-Strahlen auf die R-Faktoren. Den stärksten Effekt konnte er bei Salmonellen, die niedrigste eliminierende Wirkung bei E. coli verzeichnen. Die Eliminierungsfrequenz bewegte sich je nach der Dauer der Bestrahlung zwischen 0,1 - 20 %.

Sowohl bei der Trypaflavinbehandlung als auch bei der UV-Bestrahlung verloren manche Stämme ihre Resistenzeigenschaften nur teilweise, wobei die Tetracyclinresistenz am längsten erhalten blieb.

Aus den angegebenen Befunden ist zu schließen, daß diese Verfahren sich als nicht zuverlässig erwiesen haben.

Es wurde die Forderung ausgesprochen, nur solche Antibiotika als Futtermittelzusatz zuzulassen, die keine Anwendung in der Therapie finden und keine durch R-Faktoren bedingte Resistenz hervorrufen.

In Japan wurden zwei Antibiotika, und zwar das Flavomycin und das Macarbomycin geprüft, die diesen Forderungen entsprechen (WATANABE, 50). Beide Antibiotika haben eine ähnliche chemische Struktur, sie entsprechen sich auch in ihrer Wirkung auf die R-Faktoren-tragenden Bakterien; Flavomycin soll dabei jedoch wirksamer sein.

LEBEK (28) untersuchte die Wirkung von Flavomycin auf verschiedene Keime, die von Tieren und Menschen stammten, und

unter denen sich sowohl R-Faktoren-freie als auch R-Faktoren-tragende Stämme befanden. Nach seinen Angaben war *E. coli* gegen Flavomycin widerstandsfähiger als *S. typhimurium*. R-Faktor-tragende *Salmonella*-Stämme waren empfindlicher als R-Faktoren-freie. Derselbe R-Faktor erhöhte auch bei *E. coli* die Empfindlichkeit, allerdings nicht in dem Maße wie bei *S. typhimurium*. Bemerkenswert war auch die Tatsache, daß F-like (fi^+) R-Faktoren die Empfindlichkeit der Träger mehr erhöhten als fi^- -R-Faktoren.

Diese Ergebnisse wurden auch bei nutritiven Konzentrationen von Flavomycin erzielt; die R-Faktoren-freien *Salmonellen* waren jedoch gegen diese Konzentrationen nur wenig empfindlich.

Der Autor überprüfte auch die Wirkung von Flavomycin auf die Übertragungshäufigkeit von R-Faktoren zwischen coliformen Keimen. Er stellte dabei fest, daß die Hemmung der R-Infektion das Abtötungsvermögen von Keimen erheblich übertrifft.

Flavomycin zeigte also zwei verschiedene Wirkungen - erstens die der größeren Abtötung von R-Faktoren-tragenden Keimen und zweitens die Hemmung der R-Infektion.

Den Mechanismus der ersten Wirkung versucht man so zu erklären, daß die gebildeten Sexualpili bei den R-Faktoren-tragenden Keimen die flavomycinempfindliche Stelle darstellen.

Auch über die Ursache der zweiten Wirkung werden nur hypothetische Vermutungen aufgestellt. Es wäre nach Ansicht von LEBEK auch möglich, daß diese eliminierende Wirkung nur durch größere Abtötungsquoten von R-Faktoren-Trägern vorgetäuscht wird.

Auch WATANABE (50) stellte fest, daß je größere Übertragungsquoten von R-Faktoren die Stämme aufweisen, sie desto empfindlicher gegen Flavomycin sind. Er ist jedoch nicht der Ansicht, daß Flavomycin auch die R-Faktoren-Übertragungen hemmt; die verminderte R-Faktoren-Übertragungsfrequenz schreibt er

ausschließlich der erhöhten Abtötungsquote von Donatoren zu.

WATANABE führte auch vergleichende Untersuchungen zwischen Flavomycin und Macarbomycin durch. Nach seinen Angaben ist Flavomycin gegen Bakterien im allgemeinen mehr wirksam, bei R-Faktoren-Trägern ist seine Wirkung doppelt so stark als die des Macarbomycins.

Gegen beide Antibiotika wird von den Keimen auch eine chromosomal bedingte Resistenz entwickelt, die sich als Kreuzresistenz erwiesen hat.

Beide Antibiotika, Flavomycin aber besonders, scheinen aufgrund ihrer Eigenschaften für die nutritive Verwendung gut geeignet zu sein. Außer ihrer Wirkung auf die Bakterien zeigen sie eine niedrige Toxizität und auch eine niedrige Aufnahmefähigkeit durch den Darm.

Daß man die Wirkung von Flavomycin trotz der vielversprechenden Eigenschaften noch vorsichtig beurteilen muß, zeigen die neuesten in vivo Untersuchungen von BULLING (12), bei denen keine eindeutig positiven Ergebnisse hinsichtlich der Eliminierung oder Dezimierung von R-Faktor-tragenden Darmkeimen erzielt werden konnten.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden zwei Gruppen von Salmonella-Stämmen tierischer Herkunft untersucht, die von den Veterinäruntersuchungsämtern der Bundesrepublik Deutschland (einschließlich West-Berlin) zur Typisierung in das Robert von Ostertag-Institut, Bundesgesundheitsamt Berlin, eingeschickt worden waren.

Die erste Gruppe stammte aus dem Jahre 1961, die Stämme der zweiten Gruppe wurden 1970/71 isoliert.

Es wurden folgende Ergebnisse festgestellt:

Der Anteil resistenter Salmonella-Stämme stieg in der Zeitspanne 1961 - 1970/71 von 2,5 % auf 9,5 % an. Den höchsten Anstieg der Resistenz (von 7,2 % auf 27,6 %) zeigte der Serotyp *S. typhimurium* (Volltyp), eine unveränderte Resistenzquote wurde bei *S. dublin* und *S. typhimurium* Var. *copenhagen* festgestellt. Ein Rückgang der Resistenz war lediglich bei *S. montevideo* zu verzeichnen.

Die meisten Isolierungen stammten von Rind, Kalb und Schwein. Derselben Herkunft waren auch Stämme mit den höchsten Resistenzquoten.

S. panama-Stämme, von denen 1961 keine Isolierungen gemacht wurden, besaßen 1970/71 mit 70 % den höchsten Resistenzanteil von allen Serotypen.

Das Resistenzspektrum der resistenten Stämme von 1961 bestand nur aus Tetracyclin- und Ampicillindeterminanten. Bei den Stämmen von 1970/71 wurden vier weitere Resistenzdeterminanten (Kanamycin, Chloramphenicol, Nitrofurazon und Furazolidon) nachgewiesen.

Durch die neu auftretenden Resistenzdeterminanten hat sich die Zahl ihrer Kombinationen auf insgesamt 12 erweitert. Der Anteil von mehrfachresistenten Stämmen stieg von 8 % auf 35,2 %.

Das breiteste Resistenzspektrum zeigte *S. typhimurium* mit 5 verschiedenen Determinanten. Die prozentual meisten Mehrfachresistenzen konnten bei *S. saint-paul* nachgewiesen werden.

Während die Resistenz der Stämme von 1961 zu 100 % übertragbar war, haben die Stämme von 1970/71 ihre Resistenz zu 95 % übertragen. Bei einzelnen Serotypen konnten dabei Unterschiede in der Übertragungshäufigkeit festgestellt werden.

Unberücksichtigt blieben solche Ergebnisse, deren zahlenmäßige Beteiligung zu niedrig war, um objektive Schlüsse ziehen zu können.

In der Diskussion wird auf die Gründe des Anstieges der Antibiotikaresistenz sowie auf die Möglichkeit zu ihrer Einschränkung eingegangen. Dabei wird im besonderen die Frage der besseren Trennung zwischen Fütterungs- und Therapie-Antibiotika behandelt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANDERS, W.

Epidemiologie der Salmonelloseausbrüche in der BRD
1965 - 68

in: Die Epidemiologie der Salmonellosen.

G. Fischer Verlag, Stuttgart 1971, S. 84-88

2. ANDERSON, E.S.

Influence of the transfer factor on the phage sensitivity of Salmonella

Nature 212, Nr. 5064, 795-799, 1966

3. BAUER, H.P.

Die Antibiotikaresistenz von Salmonellen menschlicher Herkunft in der BRD

Frankfurt/M., Fachber. Med., Diss. 1971

4. BEYER, K.W., E. BULLING, G. GODGLÜCK u. R. STEPHAN

Die Wirkung der Antibiotikabeifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der coliformen Darmflora bei Schweinen

1. Mitteilung: Fütterungsversuche mit Terramycin und Chloramphenicol

Zbl. Vet. Med. B. 18, 385-395, 1971

5. BOCKEMÜHL, J.

Zur Typenhäufigkeit von Salmonella-Stämmen in zwei tropischen Gebieten (Thailand und Togo)

in: Die Epidemiologie der Salmonellosen.

G. Fischer Verlag, Stuttgart 1971, S. 60-67

6. BOTES, H.J.W.

Live vaccines in the control of salmonellosis

J. S. Afr. Vet. Ass. 36, 461, 1965

7. BULLING, E., M. SCHOLZ u. D.S. MALIA

Die Antibiotikaresistenz von Enterobakterien aus Tiermaterial und Versuche zur Übertragung der Mehrfachresistenz in vitro

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 81, 151-153, 1968

8. BULLING, E. u. R. STEPHAN

Untersuchungen zur übertragbaren Antibiotikaresistenz bei Darmkeimen

Zbl. Vet. Med. B. 17, 121-124, 1970

9. BULLING, E. u. R. STEPHAN

Die Wirkung der Antibiotikabeifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der coliformen Darmflora bei Schweinen

2. Mitteilung: Verbreitung von R-Faktoren durch die nutritive Antibiotikaaanwendung

Zbl. Vet. Med. B. 18, 449-456, 1971

10. BULLING, E. u. R. STEPHAN

Die Wirkung der Antibiotikabeifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der coliformen Darmflora bei Schweinen

3. Mitteilung: R-Infektion von Salmonellabakterien in vivo

Zbl. Vet. Med. B. 19, 268-284, 1972

11. BULLING, E.

Persönliche Mitteilung

12. BULLING, E.

Die Ausbreitung antibiotikaresistenter Darmkeime bei Schweinen

Bundesgesd.bl. 15, 349-350, 1972

13. DUBEN, Z.

Salmonelove infekce u drubeze

Medicina veterinaria (Tagungsbericht), Prag 1967, IV, S. 40-71

14. EDEL, W., van SCHOTHORST, M., P.A.M. GUINEE u.

E.H. KAMPELMACHER

Effect of feeding pellets on the prevention and sanitation of Salmonella infections in fattening pigs

Zbl. Vet. Med. B. 17, 730-738, 1970

15. FORTUSCHNYJ, V.A., L.G. TUPICA, V.M. NOVIKOV u.
V.K. GENSEROVSKAJA
Eksperimentalnoje izutschenije paratifožnoj infekcii
Veterinarija, Moskva, 12, 29-31, 1969
16. GUINEE, P.A.M.
Resistance factors in *S. panama*
5. Internat. Kongreß für Chemotherapie, Wien 1967,
C 2/10, S. 261-267
17. HARTWIGK, H.
Zur Bekämpfung der Kälbersalmonellose
Zbl. Vet. Med. B. 17, 229-232, 1970
18. HOFMANN, S., H. KNOTHE u. B. WIEDEMANN
Antibiotikaresistenz bei Salmonella-Bakterien
Bundesgesd.bl. 10, 238-240, 1967
19. JAROLMEN, H. u. G. KEMP
R-factor transmission in vivo
J. Bact. 99, 487-490, 1969
20. KAZMAR, A. u. L. ASTEROVA
Epidemiologicka problematika salmoneloz v CSSR
Medicina veterinaria (Tagungsbericht), Prag 1967,
IV, S. 16-24
21. KOPPEL, Z., R. PERL, F. FEDERIC u. O. HARVAN
Profylakticke pouziti faga Salmonella cholerae suis
v zamorenem chove osipanych
Vet. cas. 14, 29-32, 1971
22. KRAL, J.
Salmonelove infekce a jejich zdroje zejmena ve
velkochovech
Medicina veterinaria (Tagungsbericht), Prag 1967,
IV, S. 25-34

23. LEBEK, G.

Einflüsse der antibakteriellen Arzneimittel im
Tierfutter auf das Auftreten von antibiotika-
und chemoresistenten pathogenen Bakterien

Bericht des 8. Kongresses der Dtsch.Vet.med.Ges.
Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg 1970, S. 103-115

24. LEBEK, G.

Untersuchungen zur Erhöhung des Spontanverlustes
der infektiösen Mehrfachresistenz bei Salmonellen
durch Tetracyclin in vitro

Z. Hyg. 150, 43-49, 1964

25. LEBEK, G.

Die infektiöse bakterielle Antibiotikaresistenz
Verlag H. Huber, Bern und Stuttgart 1969

26. LEBEK, G.

Über die Entstehung mehrfachresistenter Salmonellen
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 188, 494-505, 1963

27. LEBEK, G.

Der spontane Verlust episomal übertragener Mehrfach-
resistenz gegen Antibiotika bei Populationen gram-
negativer Darmkeime in Kulturen mit und ohne Anti-
biotika

Z. Hyg. 149, 255-266, 1963

28. LEBEK, G.

Die Wirkung von Flavomycin auf episomal resistente
Keime

Flavomycin-Seminar am 7.9.1971 in Frankfurt/Hoechst,
S. 15-26

29. LÜTHGEN, W.

Salmonella infizierte Stubenvögel als potentielle
Quelle menschlicher Infektionen

Arch. Hyg. 154, 167-170, 1970

30. MANTEN, A., E.H. KAMPELMACHER u. P.A.M. GUINEE
Incidence of resistance to tetracycline and chlor-
amphenicol among Salmonella bacteria found in the
Netherlands in 1963 and 1964
Zbl. Bakt. I. Orig. 200, 13-20, 1966
31. MANTEN, A., P.A.M. GUINEE u. E.H. KAMPELMACHER
An eleven year study of drug resistance in Salmo-
nella in the Netherlands
Bull. Wld. Hlth. Org. 45, 85-93, 1971
32. McWHORTER, A.C., M.C. MURELL u. P.R. EDWARDS
Resistance of Salmonellae isolated in 1962 to
chlortetracycline
Appl. Microbiol. 11, 368-370, 1963
33. MEUSZYNSKI, S.
Salmonellatypen bei Tieren und tierischen Produkten
in Polen der Jahre 1946-65 (Poln.)
Med. wet. 8, 453-454, 1970
34. MÜLLER, G.
Kleintiere der menschlichen Siedlung als Träger
von Salmonellen
in: Die Epidemiologie der Salmonellosen.
G. Fischer Verlag, Stuttgart 1971, S. 33-37
35. NOVOTNY, F.
Salmonellenfunde am Wiener Schlachthof
Wien. tierärztl. Mschr. 56, 428-432, 1969
36. PICK, M.
Salmonella-typhi-murium-Infektion als Komplikation
bei inneren Erkrankungen des Pferdes
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 183-188, 1970
37. PIENING, C. u. H. WERMERSSEN
Die Salmonellosebekämpfung des Rindes in Schleswig-
Holstein
Dtsch. tierärztl. Wschr. 79, 6-10, 1972

38. PIETZSCH, O.

Vorkommen von Salmonella-Infektionen bei Tieren,
Lebens- und Futtermitteln tierischer Herkunft in
der Bundesrepublik Deutschland

in: Die Epidemiologie der Salmonellose.
G. Fischer Verlag, Stuttgart 1971. S. 11-19

39. PIETZSCH, O. u. E. BULLING

Verbreitung der Salmonella-Infektionen bei Tieren,
tierischen Lebens- und Futtermitteln in der BRD
einschl. West Berlin. Jahresbericht 1968

Bundesgesd.bl. 13, 5-13, 1970

40. POCURULL, D.W., S.A. GAINES u. H.D. MERCER

Survey of infectious multiple drug resistance among
Salmonella isolated from animals in the United States

Appl. Microbiol. 21, 358-362, 1971

41. RAMSEY, C.H. u. P.R. EDWARDS

Resistance of Salmonellae isolated in 1959-60 to
tetracycline and chloramphenicol

Appl. Microbiol. 9, 389-391, 1961

42. RIDALA, V.I.

Profilaktika salmonelleza teljat

Veterinarija, Moskva, 8, 48-50, 1967

43. SALAJKA, E.

Prispevek k moznostem snizovani ztrat na salmonelozu
prasat specifickou vakcinaci

Medicina veterinaria (Tagungsbericht), Prag 1967,
IV, S. 38-39

44. SCHMITTDIEL, E. u. H. STRITZINGER

Vergleichende Untersuchungen über die Antibiotika-
resistenz von E. coli-Stämmen, die in den Jahren
1965 bzw. 1971 aus Organen von verendeten Kälbern
isoliert wurden

Tierärztl. Umschau 27, 277-280, 1972

45. SCHNEIERSON, S.S.

Antibiotic pattern of pathogenic microorganisms
isolated in 1966

NY State J. Med. 67, 2027-2032, 1967

46. SCHROEDER, S.A., M. TERREY u. J.V. BENNETT

Antibiotic-resistance and transfer factor in
Salmonella

J. Amer. Med. Ass. 205, 903-906, 1968

47. SOJKA, W.J., G. SLAVIN, T.F. BRAND u. G. DAVIES

A survey of drug resistance in Salmonellae iso-
lated from animals in England and Wales

Brit. Vet. J. 128, 189-198, 1972

48. STEPHAN, R. u. E. BULLING

R-Infektion von Salmonellabakterien durch drei
Donatoren in vitro

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84, 45-48, 1971

49. VOOGD, C.E., P.A.M. GUINEE, A. MANTEN u.
J.J. VALKENBURG

Incidence of resistance to tetracycline, chlor-
amphenicol and ampicillin among Salmonella species
isolated in the Netherlands in 1967 and 1968

Antonie van Leeuwenhoek 36, 297-304, 1970

50. WATANABE, T.

Infectious drug resistance in bacteria with special
reference

Flavomycin-Seminar am 7.9.1971 in Frankfurt/Hoechst,
S. 27-31

51. WIEDEMANN, B. u. H. KNOTHE

Die Persistenz von R-Faktoren in der menschlichen
Darmflora

Zbl. Bakt. I. Orig. 208, 177-185, 1968

52. ZAGAEVSKIJ, I.S.

Izutschenije salmonellonositelstva u schiwotnych
Veterinarija, Moskva, 51-53, 1971

53. ZINDER, N.D. u. J. LEDERBERG

zit.in: SOKOL, A.: Vseobecna Mikrobiologie
Vys. skola polnohosp. Kosice 1965

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. D. Großklaus herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit im Institut für Veterinärmedizin (Robert von Ostertag-Institut) des Bundesgesundheitsamtes Berlin anzufertigen, danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Bulling und Herrn Dr. R. Stephan für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Anleitung und für die Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. H. Hartwigk für die Übernahme der Arbeit und für seine Hilfe bei der abschließenden Formulierung des Manuskriptes.

Weiterhin bedanke ich mich bei den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau E. Ahr und Frau J. Priem und dem Laboranten Herrn M. Neumann für ihre Unterstützung bei der technischen Durchführung der Untersuchungen sowie bei Frau R. Moser für ihre Hilfe bei der Übersetzung fremdsprachiger Literatur.

L e b e n s l a u f

28.6.1947	geboren in Franzensbad/CSSR,
1953 - 1962	Besuch der Volks- und Mittelschule in Franzensbad,
1962 - 1965	Besuch des Gymnasiums in Cheb (Eger),
1965	Abitur,
1965 - 1969	Studium an der Tierärztlichen Hoch- schule Brünn/CSSR,
1969	Auswanderung in die Bundesrepublik Deutschland,
1970 - 1972	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin,
1972	Staatsexamen an der FU Berlin,
April 1972	Approbation als Tierarzt,
seit Juni 1972	Teilzeitassistent am Institut für Veterinär-Hygiene der FU Berlin.

